Neue Synthesewege und hochdruckchromatographische Reinigungsverfahren von 4-Aminozuckern

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Reinhard Kimmich

aus Renfrizhausen

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548921_0061

Neue Synthesewege und hochdruckchromatographische Reinigungsverfahren von 4-Aminozuckern

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Reinhard Kimmich

aus Renfrizhausen

1980

Tag der mündlichen Prüfung: 6.3.1980

Dekan : Prof. Dr. M. Hanack

1. Berichterstatter : Prof. Dr. W. Voelter

2. Berichterstatter : Prof. Dr. E. Bayer

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom April 1977 bis September 1979 am Lehrstuhl für Organische Chemie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen (Professor Dr.E.Bayer) unter Anleitung von Professor Dr.W.Voelter durchgeführt.

Herrn Professor Dr.W.Voelter danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr.E.Bayer danke ich für die Bereitstellung der Institutseinrichtungen.

Dem "Evangelischen Studienwerk Villigst" danke ich für ein Promotionsstipendium.

INHALTSVERZEICHNIS

A EINLEITUNG

B BEGRÜNDUNG DES DISSERTATIONSTHEMAS

C THEORETISCHER TEIL

1. Synthese der C-1-geschützten Hexosen und Pentosen

1.1. Synthese der Benzylglykoside

1.1.1. Synthese von Benzyl-D-glucopyranosid

1.1.2. Synthese von Benzyl-4,6-O-benzyliden-D-glucopyranosid

1.1.3. Synthese von Benzyl-4,6-O-benzyliden-2-O-p-tosyl-α-D-glucopyranosid

1.1.4. Synthese von Benzyl-4,6-O-benzyliden-2,3-bis-O-p-tosyl-α-D-glucopyranosid

1.1.5. Synthese von Benzyl-α-D-xylopyranosid

1.1.6. Synthese von Benzyl-2-O-p-tosyl-α-D-xylopyranosid

1.1.7. Synthese von Benzyl-α-D-arabinopyranosid

1.1.8. Synthese von Benzyl-2-O-p-tosyl-α-D-arabinopyranosid

1.1.9. Synthese von Benzyl-ß-L-arabinopyranosid

1.1.10 Synthese von Benzyl-2-O-p-tosyl-ß-L-arabinopyranosid

1.2. Synthese von Ethyl-2,3-didesoxy-α-D-erythro-hex-2-eno-pyranosid

2. Einführung der Oxirangruppierung in die Modellsubstanzen

2.1. Theoretische Betrachtung des Oxiranringes

2.1.1. Das Walsh-Modell

2.1.2. Das Modell von Cromwell und Cunningham

2.1.3. Das Jaffé-Modell

2.2. Synthese der Epoxide

2.2.1. Allgemeine Methoden

2.2.2. Synthese des Benzyl-2,3-anhydro-α-D-ribopyranosids und des Benzyl-2,3-anhydro-ß-L-ribopyranosids

2.2.3. Synthese des Benzyl-2,3-anhydro-α-D-lyxopyranosids

2.2.4. Synthese des Benzyl-2,3-anhydro-α-D-mannopyranosids

2.2.5. Synthese des Benzyl-2,3-anhydro-α-D-allopyranosids

3. Blockierung der C-6-Hydroxylgruppen der Anhydrohexosen

3.1. Blockierung der C-6-Hydroxylgruppe am Ethyl-2,3-didesoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid

4. ^{1}H-NMR-Spektroskopie bei Kohlenhydraten

4.1. Kopplungen der Protonen im ^{1}H-NMR-Spektrum von Kohlenhydraten

4.2. ^{1}H-NMR-Spektroskopie der Epoxyzucker

4.2.1. ^{1}H-NMR-Spektrum von Benzyl-2,3-anhydro-α-D-ribopyranosid

4.2.2. ^{1}H-NMR-Spektrum von Benzyl-2,3-anhydro-ß-L-ribopyranosid

4.2.3. ^{1}H-NMR-Spektrum von Benzyl-2,3-anhydro-α-D-lyxopyranosid

4.2.4. ^{1}H-NMR-Spektrum von Benzyl-3,4-anhydro-α-D-arabinopyranosid

5. ^{13}C-NMR-Spektroskopie der Epoxyzucker

6. Infrarot-Spektroskopie der Epoxyzucker

7. Triflylaktivierung von C-4 am Pyranosering

7.1. Synthese der Triflate

8. ^{1}H-NMR-Spektroskopie der Triflate

8.1. ^{1}H-NMR-Spektrum von Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl-α-D-ribopyranosid

8.2. ^{1}H-NMR-Spektrum von Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl-ß-L-ribopyranosid

8.3. ^{1}H-NMR-Spektrum von Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl-α-D-lyxopyranosid

9. ^{13}C-NMR-Spektrum von Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl-α-D-lyxopyranosid

10. Massenspektrometrie der Triflate

11. Infrarot-Spektroskopie der Triflate

12. Substitution der Triflylgruppe durch die Azidgruppe

12.1. Einfluß der Abgangsgruppe

12.2. Einfluß der Molekülgeometrie

12.3. Einfluß des Lösungsmittels

12.4. Einfluß des Nukleophils

12.5. Synthese des Benzyl-tributyl-ammoniumazids

13. Zeitlicher Verlauf der Substitutionsreaktion Tosyl- und Triflylgruppe im Vergleich

13.1. Quantitative Umsatzbestimmung mittels Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie

13.1.1. Umsatzbestimmung beim Austausch der Tosylgruppe

13.1.2. Umsatzbestimmung beim Austausch der Triflylgruppe

13.2. Synthese der Azidozucker

13.3. IR-Spektroskopie der Azidozucker

13.4. Chromatographische Reinigung der Pentoseazide

13.5. ^{1}H-NMR-Spektroskopie der Azidozucker

13.6. ^{13}C-NMR-Spektroskopie der Azidozucker

14. Reduktion der Azidogruppe zu den 4-Aminozuckern
14.1. IR-Spektroskopie der Aminozucker
14.2. ^{1}H-NMR-Spektroskopie der Aminozucker
14.3. ^{13}C-NMR-Spektroskopie der Aminozucker

D EXPERIMENTELLER TEIL

1. Allgemeine Arbeitsverfahren
1.1. Geräte und Materialien
1.2. Durchführung der spektroskopischen Bestimmungen
1.3. Reinigung von Lösungsmitteln
1.4. Produkttrennung
1.5. Dünnschichtchromatographie
1.5.1. Färbereagenzien

2. Darstellung der Benzylglykoside
2.1. Benzyl-4,6-benzyliden-α-D-glucopyranosid
2.2. Benzyl-2-p-O-tosyl-4,6-benzyliden-α-D-glucopyranosid
2.3. Benzyl-2,3-bis-p-O-tosyl-4,6-benzyliden-α-D-glucopyranosid
2.4. Benzyl-α-D-xylopyranosid
2.5. Benzyl-2-p-O-tosyl-α-D-xylopyranosid
2.6. 2,3,4-Tribenzoyl-ß-D-arabinopyranosylbromid
2.6.2. Benzyl-2,3,4-tribenzoyl-α-D-arabinopyranosid
2.6.3. Benzyl-α-D-arabinopyranosid
2.6.4. Benzyl-3,4-O-isopropyliden-2-O-p-tosyl-α-D-arabinopyranosid
2.7. Ethyl-2,3-didesoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid
2.7.1. Triacetylglucal
2.7.2. Umlagerung zum Ethyl-2,3-didesoxy-α-D-eryhtro-hex-2-enopyranosid

3. Einführung der Oxirangruppierung in die Modellsubstanzen

3.1. Benzyl-2,3-anhydro-α-D-lyxopyranosid

3.2. Benzyl-2,3-anhydro-α-D-ribopyranosid

3.3. Benzyl,2,3-anhydro-ß-L-ribopyranosid

3.4. Benzyl-2,3-anhydro-α-D-mannopyranosid

3.5. Benzyl-2,3-anhydro-α-D-allopyranosid

4. Blockierung der C-6-Hydroxylgruppe der Anhydrohexosen

4.1. Benzyl-2,3-anhydro-6-p-nitrobenzoyl-α-D-mannopyranosid

4.2. Benzyl-2,3-anhydro-6-p-nitrobenzoyl-α-D-allopyranosid

5. Synthese der Triflate

5.1. Synthese des Trifluormethansulfonsäureanhydrids

5.2. Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl-α-D-ribopyranosid

5.3. Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl-ß-L-ribopyranosid

5.4. Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl-α-D-lyxopyranosid

5.5. Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl-6-p-nitrobenzoyl-α-D-mannopyranosid

5.6. Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl-6-p-nitrobenzoyl-α-D-allopyranosid

6. Synthese der Azidozucker

6.1. Benzyl-2,3-anhydro-4-azido-4-desoxy-ß-L-lyxopyranosid

6.2. Benzyl-2,3-anhydro-4-azido-4-desoxy-α-D-lyxopyranosid

6.3. Benzyl-2,3-anhydro-4-azido-4-desoxy-ß-L-ribopyranosid

7. Synthese der Aminozucker

7.1. Benzyl-2,3-anhydro-4-amino-4-desoxy-ß-L-lyxopyranosid

7.2. Benzyl-2,3-anhydro-4-amino-4-desoxy-α-D-lyxo-pyranosid

7.3. Benzyl-2,3-anhydro-4-amino-4-desoxy-ß-L-ribopyranosid

E ZUSAMMENFASSUNG

F LITERATURVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

Im Jahre 1875 entdeckte G.Ledderhose beim Auflösen von Hummerschalen in heißer konzentrierter Salzsäure einen stickstoffhaltigen Zucker, den er "Glykosamin" nannte. Erst 1939 war die Struktur des Glucosamins, wie E.Fischer den Zucker bezeichnete, durch eine Synthese von Haworth, Lake und Peat[1] gesichert. Glucosamin wurde in vielen tierischen Geweben gefunden. 1914 entdeckten Levene und La Forge [2] in Bindegeweben einen verwandten Aminozucker, das C-2-Epimere des Glucosamins. 1945 wurde seine Struktur durch James [3] als 2-Amino-2-desoxy-D-galaktose gesichert. Erst 1946 wurde ein weiterer Aminozucker, das N-Methyl-L-glucosamin, als Teil des Streptomycins von Kuehl [4] isoliert. Mit der Isolierung des Streptomycins begann eine stürmische Entwicklung der Aminozuckerchemie. Eine Vielzahl von Aminozuckern wurde als Komponenten antibiotisch wirksamer Stoffwechselprodukte von Pilzen und Bakterien, hauptsächlich Streptomyces- und Mikromonosporastämme, entdeckt.

Man schätzt, daß zur Zeit etwa 350 neue Antibiotika (darunter ein sehr großer Anteil Aminoglykoside) pro Jahr publiziert werden.

Die große Zahl neu entdeckter Antibiotika in den letzten 5 Jahren ist u.a. ein Verdienst der Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie, oder verbesserter Meßtechniken in der Kernresonanzspektroskopie und Massenspektrometrie. Mit der klinischen Anwendung der Antibiotika trat jedoch verhältnis-

mäßig rasch das Problem der Resistenzentwicklung auf. Bakterien produzieren Enzyme, die das Molekül verändern und dadurch inaktivieren. Dieses Problem führte zu noch größeren Anstrengungen auf dem Gebiet der Aminozucker.

Die jüngste Entwicklung geht dahin, bekannte Aminozuckerantibiotika chemisch abzuwandeln oder neue wirksame Vertreter dieser Verbindungsklasse zu synthetisieren. Hierzu sind Verbesserung der chromatographischen Methoden und Darstellungsweisen unter mildesten Bedingungen eine wichtige Voraussetzung.

Die vorliegende Arbeit soll ein Beitrag zu dieser Entwicklung sein.

Es werden Möglichkeiten und Grenzen neuer Synthesen von Aminozuckern, sowie chromatographische Verfahren zur Trennung verschiedener Zwischen- und Endprodukte beschrieben.

B. BEGRÜNDUNG DES DISSERTATIONSTHEMAS

Die Synthese natürlicher und analoger Aminozucker ist sehr aufwendig, da eine Häufung fast gleichwertiger funktioneller Gruppen die stereospezifische Einführung der Aminogruppe erschwert. Bei vielen Synthesewegen entstehen stereoisomere Zwischenprodukte, deren Auftrennung mit klassischen Methoden (z.B. fraktionierte Kristallisation) nur in seltenen Fällen zufriedenstellend gelingt.

Besonders unbefriedigend sind die bis heute bekannten Synthesen von 4-Amino-4-desoxy-aldosen, da Substitutionen an C-4 nur unter extremen Bedingungen (Temperaturen über 100°C in Dimethylformamid) stattfinden [5,6].

Ein Fortschritt bei der stereospezifischen Einführung funktioneller Gruppen in Kohlenhydrate gelang Ferrier und seinen Mitarbeitern [7]. Sie nutzten die Tatsache, daß Substitutionen in Allylposition unter relativ milden Bedingungen ablaufen (50°C in Dimethylformamid).

Diese Arbeiten führten zu dem Vorschlag, Substitutionen in Nachbarschaft eines Oxiranringes durchzuführen. Da man den Kohlenstoffatomen im Oxiranring einen gewissen sp^2-Hybridisierungsanteil zuschreibt [8], müßte der Übergangszustand bei einer S_N-Reaktion in Nachbarschaft des Oxiranringes ähnlich dem einer Allylposition stabilisiert sein. Hieraus würde eine erhöhte Reaktivität des Epoxizuckers bezüglich Substitutionen resultieren.

Ganz sicher erleichtern auch die Verhältnisse der Ladungs-

verteilung am Oxiranring, die Substitution in seiner Nachbarschaft. Die Annäherung des Nukleophils, in diesem Falle der Azidgruppe, ist begünstigt, da das Dipolmoment im Epoxid in Richtung der C-O-Bindung zeigt und nicht parallel zur neu zu bildenden C-N-Bindung liegt.

Ein weiterer Vorteil des Oxiranringes ist sein Schutzgruppencharakter. Der Ring kann nach beendeter Substitution in seiner Nachbarschaft mit den verschiedensten Reagenzien geöffnet werden.

Schließlich wird, um der Forderung nach mildesten Reaktionsbedingungen gerecht zu werden, die Trifluormethylsulfonyl-(Triflyl-)gruppe [9] als Abgangsgruppe gewählt. Da diese stark elektronenziehende Gruppe noch kaum Eingang in die Kohlenhydratchemie gefunden hat [10], soll ihre Anwendungsmöglichkeit ebenfalls in dieser Arbeit untersucht werden. Der Verlauf des Austausches der Triflylgruppe gegen die Azidgruppe wird mit Hilfe der Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie verfolgt.

Als Schutzgruppe der glykosidischen Hydroxylgruppe wird die Benzylgruppe gewählt [11]. Diese läßt sich unter milden Bedingungen abspalten und macht das Zuckermolekül für weitere Umsetzungen, z.B. zu biologisch aktiven Aminozuckern, leicht zugänglich.

Der Nachteil der Benzylgruppe als Schutzgruppe ist ihre Empfindlichkeit gegenüber Reduktionsmitteln. Diese Schwierigkeit wird bei der Reduktion der Azidgruppe zur Aminogruppe zu überwinden sein.

C. THEORETISCHER TEIL

1. Synthese der C-1-geschützten Hexosen und Pentosen.

Aufgrund der Sonderstellung der Lactolgruppe in Nachbarschaft zum Ringsauerstoff ist deren Reaktivität stark erhöht.

Bei der Solvolyse unter sauren Bedingungen bildet sich ein Carbokation. Thermodynamisch kontrolliert entsteht daraus mit dem entsprechenden Alkohol ein Glykosidgemisch.

Dies ist die einfachste, nach E.Fischer [12] benannte Methode, Glykoside herzustellen.

Weitere Ausgangsverbindungen zur Herstellung von Glykosiden sind: Glykosylhalogenide, 1,2-Orthoester, 1,2-Oxazoline, 1,2-Anhydride und ungesättigte Derivate. Erhitzt man eine Aldose sauer katalysiert mit einem Alkohol, so stellt sich ein Gleichgewicht, bestehend aus α - und ß-Furanosiden und -Pyranosiden ein.

Die thermodynamische Stabilität der Isomeren bestimmt ihre Endkonzentration im Gleichgewicht. Als Beispiel sei der zeitliche Verlauf der Fischerglykosidierung von D-Xylose in Abb.1 dargestellt. Es werden sehr schnell Furanoside aufgebaut, die dann zu den Pyranosiden isomerisieren.

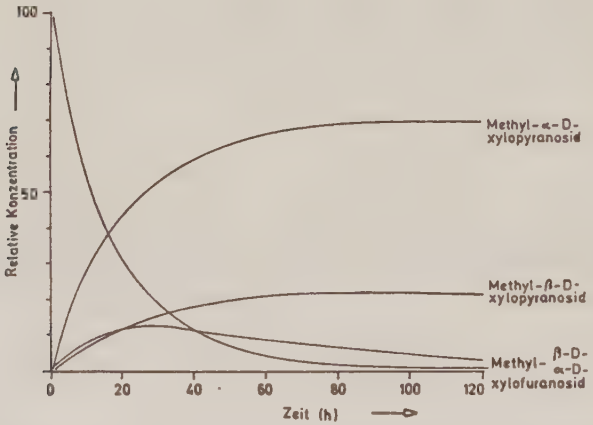


Abb. 1: Zeitlicher Verlauf der sauer katalysierten Umsetzung von D-Xylose mit Methanol

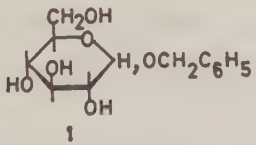
1.1. Synthese der Benzylglykoside

Da mit einer hohen Empfindlichkeit der zu synthetisierenden 4-Aminozucker gerechnet werden muß, wird die Synthese so geplant, daß der Zucker erst in der letzten Stufe durch eine schonende Reaktion freigesetzt werden kann. Dafür ist die Blockierung der glykosidischen Hydroxylgruppe mit dem Benzylrest, der durch Hydrierung entfernt werden kann, sehr gut geeignet.

Bei der Chromatographie können zudem Substanzen mit Benzylrest sehr gut mit einem UV-Monitor bei 254 nm detektiert werden.

1.1.1. Synthese von Benzyl-D-glucopyranosid

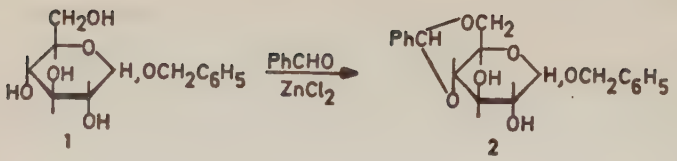
Zur Synthese des Benzyl-D-glucopyranosids wird die Glykosidsynthese nach E.Fischer [12] angewandt.W.M.zu Reckendorf [13] hat diese Synthese optimiert. Wasserfreie D-Glucose wird mit Benzylalkohol/2 % HCl umgesetzt und gibt das Benzylglucosid-Anomerengemisch 1. Unter den Bedingungen der Fischer-Synthese bildet sich hierbei überwiegend das α-Anomere.



1

1.1.2. Synthese von Benzyl-4,6-O-benzyliden-D-glucopyranosid

Um den Epoxidring an C-2,3 einführen zu können, müssen die Hydroxylgruppen an C-4 und C-6 blockiert werden. Hierfür bietet sich die Benzylidenschutzgruppe an. Das zyklische Acetal, das als 4,6-O-Benzyliden-D-glucopyranose zuerst von Zervas [14] beschrieben wurde, bildet sich bei der Kondensation von Benzyl-D-glucopyranosid 1 mit Benzaldehyd in der Gegenwart von wasserfreiem Zinkchlorid [15]. Aus dem Anomerengemisch 1 erhält man Benzyl-4,6-O-benzyliden-D-glucopyranosid als Anomerengemisch 2, welches sich sehr gut umkristallisieren läßt.

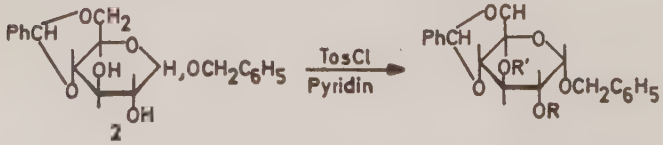


1.1.3. Synthese von Benzyl-4,6-O-benzyliden-2-O-p-tosyl-α-D-glucopyranosid

Setzt man 2 mit 1,2 Äquivalenten p-Toluolsulfonylchlorid in wasserfreiem Pyridin um, so erhält man das Anomerengemisch der 2-Tosylate, aus dem sich das α-Anomere durch Umkristallisieren leicht abtrennen läßt [13].

1.1.4. Synthese von Benzyl-4,6-O-benzyliden-2,3-bis-O-p-tosyl-α-D-glucopyranosid

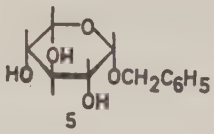
Ein Teil des Anomerengemisches 2 wird mit einem Überschuß p-Toluolsulfonylchlorid zum 2,3-Ditosylat umgesetzt. Auch aus dem Gemisch der Ditosylate läßt sich das α-Anomere 4 durch Umkristallisieren sehr leicht abtrennen.



	R	R'
3	Ts	H
4	Ts	Ts

1.1.5. Synthese des Benzyl-α-D-xylopyranosids

Auch die Glykosidierung der D-Xylose wurde nach einer von N.Friedman [16] verbesserten Fischer-Synthese hergestellt. Beim Erhitzen von D-Xylose in Benzylalkohol/HCl bildet sich,wie bei der Glucose, zum überwiegenden Teil das thermodynamisch stabilste Glykosid, das Benzyl-α-D-xylopyranosid 5.



5

1.1.6. Synthese des Benzyl-2-O-p-tosyl-α-D-xylopyranosids

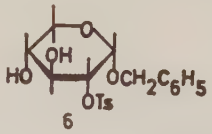
Zur Einführung der Epoxidgruppe an C-2,3 muß eine Abgangsgruppe an C-2 eingeführt werden. Die hierfür geeignete Tosylgruppe muß ohne Blockierung von O-3 und O-4 selektiv mit O-2 verknüpft werden. Eine Blockierung der beiden Hydroxylgruppen an C-3 und C-4 ist durch ihre trans-Stellung unmöglich. Daß man trotzdem das 2-Tosylat in guter Ausbeute isolieren kann, liegt an der verschiedenen Reaktivität der Hydroxylgruppen der α- und ß-D-Xylopyranoside. In ihrer relativen Reaktivität nehmen sie laut R.C.Chalk [17] folgende Reihenfolge ein :

α-Anomer: O-2 > O-4 > O-3

ß-Anomer: O-4 > O-3 > O-2.

N.Friedman [16] dagegen stellt fest, daß die C-3-Hydroxylgruppe des α-Anomers die reaktivste ist. Er begründet dies

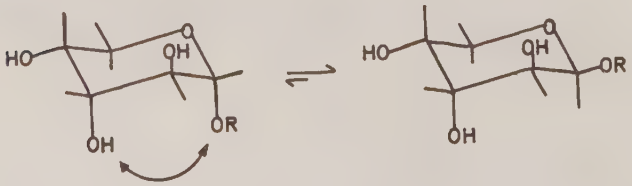
jedoch nur mit einer negativen Perjodat-Oxidation.
Bei der Tosylierung mit 1,1 Äquivalent Tosylchlorid erhält man in guter Ausbeute ein Tosylat 6, das sich nach ^{1}H-NMR-spektroskopischer Vermessung als 2-Tosylat herausstellte und mit dem Produkt von R.C.Chalk [17] und N.Friedman [16] identisch ist.



6

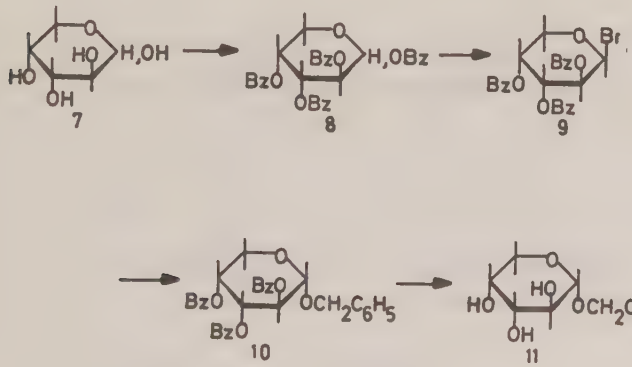
1.1.7. Synthese des Benzyl-α-D-arabinopyranosids

Zur Synthese des Benzyl-α-D-arabinopyranosids ist die Fischersynthese ungeeignet, da sie zum größeren Teil das thermodynamisch stabilere ß-Pyranosid liefert [18]. Die Bevorzugung der α-D-Form gegenüber der ß-D-Form bei der Fischersynthese, bewirkt durch den anomeren Effekt, wird durch starke andersartige Wechselwirkungen umgekehrt. Dies ist der Fall bei D-Arabinopyranosiden. Die starke 1,3-axiale Wechselwirkung in der α-Form überkompensiert den anomeren Effekt und hat die bevorzugte Bildung des Benzyl-ß-D-arabinopyranosids zur Folge.



Um das α-Anomere zu synthetisieren, muß folgender "Umweg"[19] eingeschlagen werden: D-Arabinose-tetrabenzoat 8 , das durch Benzoylierung der D-Arabinose 7 in Pyridin leicht zugänglich ist, reagiert mit HBr/Eisessig zum Tribenzoyl-ß-D-arabinopyranosylbromid 9 . Das Gleichgewicht liegt deutlich auf der Seite des ß-Anomeren, obwohl aufgrund des anomeren Effektes das α-Anomere thermodynamisch stabiler sein sollte. Die starke 1,3-axiale Wechselwirkung bewirkt jedoch eine Verschiebung des Gleichgewichtes auf die Seite des ß-Anomeren.

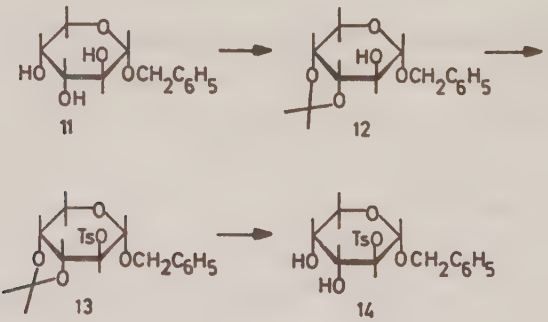
Das Tribenzoyl-ß-D-arabinopyranosylbromid reagiert mit Benzylalkohol bei Raumtemperatur zum Benzyl-α-D-arabino-pyranose-tribenzoat 10 . Dieses Tribenzoat läßt sich mit katalytischen Mengen Natriummethanolat zum gewünschten Benzyl-α-D-arabinopyranosid 11 debenzoylieren.



1.1.8. Synthese von Benzyl-2-O-p-tosyl-α-D-arabinopyranosid

Zur selektiven Tosylierung an C-2 werden zunächst C-3 und C-4 durch die Isopropylidenschutzgruppe blockiert. Benzyl-α-D-arabinopyranosid reagiert mit einem Gemisch aus Aceton und 2,2-Dimethoxypropan sowie einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure zu Benzyl-3,4-isopropyliden-α-D-arabinopyranosid 12 [20]. Läßt man das Acetal 12 in trockenem Pyridin mit einem Überschuß p-Toluolsulfonsäurechlorid reagieren, erhält man das gut kristallisierende Benzyl-2-O-p-tosyl-3,4-isopropyliden-α-D-arabinopyranosid 13 .

Die Isopropylidengruppe wird mit heißer 90%iger Essigsäure abgespalten. Nach dem Eindampfen bis zur Trockene läßt sich das gewünschte Benzyl-2-O-p-tosyl-α-D-arabinopyranosid 14 mit Essigester extrahieren.

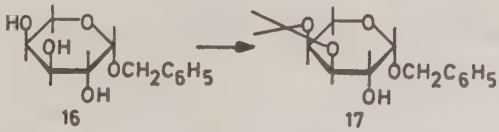


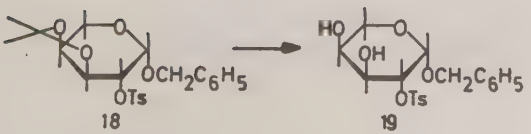
1.1.9. Synthese von Benzyl-ß-L-arabinopyranosid

Die Glykosidierung der L-Arabinose 15 mit Benzylalkohol/HCl nach Fischer verläuft eindeutig zum ß-Anomeren 16, da bei der L-Arabinose sowohl der anomere Effekt als auch die 1,3-axiale Wechselwirkung das Gleichgewicht in die gewünschte Richtung drängen [21].

1.1.10. Synthese von Benzyl-2-O-p-tosyl-ß-L-arabinopyranosid

Nach der Blockierung von C-3 und C-4 durch die Isopropylidengruppe 17 kann die freie Hydroxylgruppe an C-2 mit einem Überschuß p-Toluolsulfonsäurechlorid in trockenem Pyridin zum entsprechenden Tosylat 18 umgesetzt werden. Mit heißer 90%iger Essigsäure wird der Isopropylidenrest entfernt. Nach dem Eindampfen läßt sich das gewünschte Benzyl-2-O-p-tosyl-ß-L-arabinopyranosid 19 mit Essigester extrahieren.

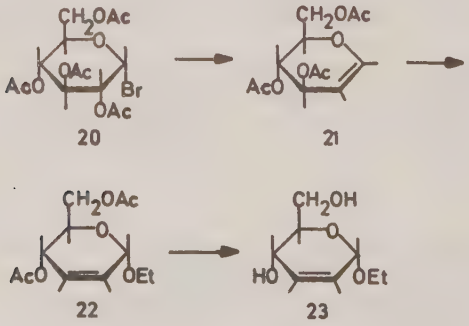




1.2. Synthese von Ethyl-2,3-didesoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid

Als Modellsubstanz zur Untersuchung der Triflatsubstitution an C-4 sollen neben den geplanten Epoxiden auch C-2,3-ungesättigte Derivate eingesetzt werden. Ausgehend von Acetobromglucose 20 erhält man durch Reduktion mit Zink in Essigsäure einen ungesättigten Zucker, der bereits durch die Arbeiten Bergmanns [22] als Glucal 21 bekannt war.

Tri-O-acetyl-D-glucal 21 bildet mit Ethanol in Benzol in Gegenwart von Bortrifluorid unter Umlagerung ein C-2,3-ungesättigtes Glycosid 22 [23]. Der Mechanismus der Umlagerung gleicht einer Allylsubstitution der 3-Acetoxygruppe durch das angreifende Nukleophil. Wobei jedoch zuerst in einer S_N1-Reaktion unter Mitwirkung des zur 3-Acetoxygruppe transständigen Acetylrestes ein Carbeniumion gebildet wird, welches durch das Ringsauerstoffatom stabilisiert wird [24,25]. Nun erfolgt ein S_N2-Angriff des Alkohols zum Glykosid. Hierbei entsteht das α-Anomere zu ungefähr 90 %. Das als Diacetat vorliegende Glykosid wird mit Natriummethanolat in Methanol deacetyliert 23 .



Diese Glykosidsynthese läßt sich auf die verschiedensten Alkohole als Aglykone anwenden.

2. Einführung der Oxirangruppierung in die Modellsubstanzen

Angeregt durch Arbeiten von Ferrier [23], die die Substitution in Allylposition bei 2,3-ungesättigten Kohlenhydraten zum Thema hatten, wird untersucht, welchen Einfluß der Epoxidring auf Substitutionsreaktionen in seiner Nachbarschaft hat. Nicht allein die erwartete Reaktivitätserhöhung an C-4, sondern auch die Vielseitigkeit des Oxiranringes sowohl als "Schutzgruppe" als auch seine Bedeutung als reaktive funktionelle Gruppe, rechtfertigen seinen Einsatz in der Kohlenhydratchemie. Epoxizucker dienen zum Beispiel als Vorstufen für Desoxy-, Amino- und Thiozucker, sowie für verzweigtkettige und einfache seltene Zucker.

2.1. Theoretische Betrachtung des Oxiranringes

Um die Annahme über die Reaktivitätserhöhung an C-4 und die daraus resultierenden Synthesevorschläge für 4-Amino-4-desoxyaldosen zu begründen, sollen hier kurz die theoretischen Vorstellungen über den Oxiranring aufgezeigt werden.

2.1.1. Das Walsh-Modell [26]

Die C-Atome des Oxiranringes nähern sich dem sp^2-Zustand und geben ihm somit einen pseudo-Ethylencharakter. Im Ethylenoxid ragen 4 sp^2-ähnliche Orbitale über und unter die Ringebene. Die restlichen 2 sp^2-ähnlichen Kohlenstoffbindungen

liegen in der Ringebene und zeigen in das Zentrum des Ringes. Die Überlappung der Kohlenstofforbitale mit einem der Sauerstofforbitale ergibt 3 Molekülorbitale (ein bindendes und zwei antibindende). Die verbleibenden 2 p-ähnlichen Kohlenstofforbitale, senkrecht zu den sp^2-ähnlichen Bindungen überlappen mit einem zweiten Sauerstofforbital und bilden drei weitere Molekülorbitale (zwei bindende und ein antibindendes). Die sechs Elektronen, die zur Bildung des Ringes zur Verfügung stehen, können über die drei bindenden Molekülorbitale verteilt werden. Hieraus resultiert die "Walsh-Struktur", welche am besten durch eine Elektronendichtekarte (Abb. 2) dargestellt wird.

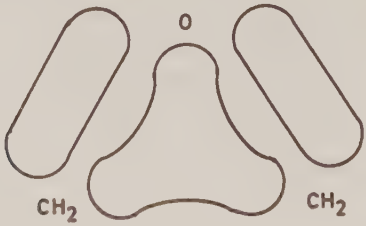


Abb. 2: Anordnung der Molekülorbitale nach Walsh

Das Walsh-Modell sagt den C-C-Bindungsabstand und die C-H-Bindungsstärke richtig voraus. Ethylenoxide sind, bedingt durch die ungünstige Orientierung der Sauerstofforbitale, etwas weniger ungesättigt als Cyclopropane.

2.1.2. Das Modell von Cromwell [27] und Cunningham [28]

Das zweite wichtige theoretische Modell des Ethylenoxides basiert auf dem Cyclopropanmodell, das von Coulson und Mof-

fit entwickelt wurde. Diese Annäherung variiert die Kohlenstoffhybridisierung vom sp^3-Hybrid auf einen Wert zwischen sp^2 und sp^3 bei dem der Verlust an Überlappungsenergie gerade durch den Gewinn an Energie, die das Nachlassen der Ringspannung bringt, ausgeglichen ist. Bedingt durch die Annäherung an den sp^2-Zustand sind die Bindungen nicht entlang der internuklearen Achsen gerichtet, sondern weichen um 31^o zur C-C-Achse und um 14^o zur C-O-Achse ab. Aufgrund genauer Winkelmessungen der O-C-C- und H-C-H-Bindungswinkel mit Hilfe der Mikrowellenspektrometrie und der Elektronenbeugung haben Cunningham und Mitarbeiter für den Hybridisierungszustand der Kohlenstoffatome im Ethylenoxid einen Wert von $sp^{2,22}$ berechnet. Der Bindungszustand wird somit am besten mit "bent bonds" (siehe Abb. 3) beschrieben.

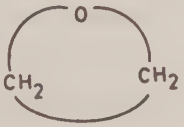


Abb. 3: Die "bent-bonds" des Cunningham-Modells

2.1.3. Das Jaffé-Modell [29)]

Jaffés Modell geht von π-Komplexen aus, die Dewar für die Wechselwirkung von Metallkationen oder Bromoniumionen mit Olefinen formulierte. Diese Annäherung geht vom Ethylen aus und schätzt die Abweichung vom Ethylencharakter ab, wenn das Atomorbital des Sauerstoffatoms mit der π-Bindung der

C-C-Doppelbindung in Wechselwirkung tritt. Aus dieser Sicht kann das Äthylenoxid wie in Abb. 4 dargestellt werden.

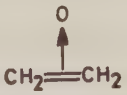
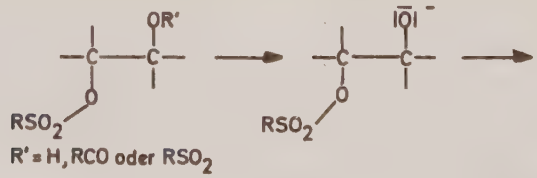


Abb. 4: Darstellung der Bindungsverhältnisse im Jaffé-Modell

2.2. Synthese der Epoxide

2.2.1. Allgemeine Methoden

Behandelt man Sulfonsäureester, die freie oder veresterte vicinale trans-Hydroxylgruppen besitzen, mit Alkali, so bildet sich der Oxiranring. Beim Mechanismus dieser Reaktion handelt es sich um einen S_N2-Prozeß, in dem ein Rückseitiger Angriff des benachbarten Sauerstoffions auf die Sulfonyloxygruppe erfolgt. Dieser S_N2-Prozeß erfordert eine antiperiplanare Orientierung des Sulfonyloxyrestes und des Sauerstoffanions. Das Ergebnis ist eine Inversion der Konfiguration am Substitutionszentrum.



In einem vorgelagerten Schritt werden benachbarte Estergruppen zunächst durch die Base zum Sauerstoffanion hydrolysiert. Dieser Schritt ist für den Fall eines Carboxylrestes verständlich, da dieser unter den normalerweise angewandten Bedingungen leicht hydrolysierbar ist. Dagegen überrascht die leichte Hydrolysierbarkeit der Sulfonsäureester. Angyal [30] erklärt dies jedoch mit dem induktiven Effekt der benachbarten Sulfonyloxygruppe.

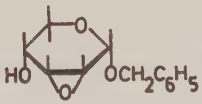
Natriummethanolat in Methanol mit Chloroform als zusätzlichem Lösungsmittel ist das gängigste Reagenz der Epoxidbildung. Bei wasserlöslichen Estern wird auch Natriumhydroxid in wässriger Lösung benützt.

Ein anderer Weg zum Epoxizucker führt über das entsprechende ungesättigte Derivat, welches mit Persäuren oxidiert wird. Bei dieser Reaktion erhält man jedoch meist cis- und trans-Formen, die getrennt werden müssen. Dieser Aufwand begrenzt die Anwendung dieser Methode.

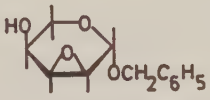
2.2.2. Synthese des Benzyl-2,3-anhydro-α-D-ribopyranosids und des Benzyl-2,3-anhydro-ß-L-ribopyranosids

Die beiden Tosylate 14 und 19 werden in Methanol/Chloroform mit einem geringen Überschuß Natriummethanolat umgesetzt.

Die entstehenden Epoxizucker 26 und 27 werden nach dem Einengen mit Essigester extrahiert und ebenfalls in Essigester umkristallisiert.



26

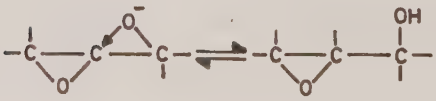


27

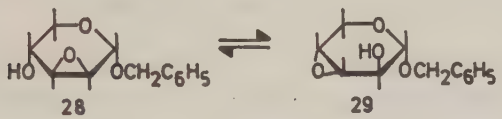
2.2.3. Synthese des Benzyl-2,3-anhydro-α-D-lyxopyranosids

Setzt man Benzyl-2-O-p-tosyl-α-D-xylopyranosid 6 mit einem Überschuß Natriummethanolat um, so ist nach 12 Stunden bei Raumtemperatur das eingesetzte Tosylat verbraucht. Es entstehen jedoch zwei Produkte. Das Auftreten von zwei Reaktionsprodukten kann nur mit der von Buchanan und Fletcher [31] beschriebenen Epoxidwanderung erklärt werden.

Epoxiverbindungen können, wenn trans-ständig zum Oxiranring eine vicinale Hydroxylgruppe angeordnet ist, eine intramolekulare reversible Epoxidumlagerung eingehen. Diese Reaktion ist basenkatalysiert, da das Hydroxylanion durch Nachbargruppenreaktion den Epoxidring öffnet.



Die beiden Produkte, die aus dem Tosylat 6 mit einem Überschuß Natriummethanolat entstanden sind, müssen somit Benzyl-2,3-anhydro-α-D-lyxopyranosid 28 und Benzyl-3,4-anhydro-α-D-arabinopyranosid 29 sein.



Die Struktur der beiden Substanzen wird durch ^{1}H-NMR-Spektroskopie geklärt.

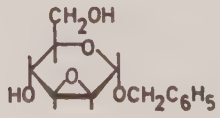
Das Gemisch der beiden Epoxizucker wird über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Petrolether als Elutionsmittel getrennt. Die chromatographische Trennung ist zwar vollständig, sie ist jedoch sehr zeitraubend und die Ausbeute an Benzyl-2,3-anhydro-α-D-lyxopyranosid 28 relativ gering. Unter der Annahme, daß die Bildung des Epoxids aus dem Tosylat schneller verläuft, als die Epoxidwanderung, bedingt durch die gute Abgangsqualität des Tosylrestes, wird nur 90 % der äquivalenten Menge Natriummethanolat eingesetzt. Nach beendeter Reaktion wird eingeengt und das gewünschte Epoxid mit Hilfe eines Soxhlet-Extraktors aus dem Reaktionsgemisch mit n-Hexan extrahiert. Da sich nur der gesuchte 2,3-Anhydrozucker in n-Hexan löst, läßt sich dieser aus n-Hexan in hoher Reinheit auskristallisieren. Das unverbrauchte Tosylat 6 kann zurückgewonnen werden. Auf diese Weise kann man einen nahezu quantitativen Umsatz erreichen.

Die von Staněk, jr. und Černy [32] beschriebene Synthese von Anhydrohexosen unter Umgehung der Epoxidwanderung wird versucht, auf die Pentosen zu übertragen.

Auf das Tosylat 6 läßt man, ohne die dem entstehenden Epoxid benachbarte trans-ständige OH-Gruppe zu schützen, ein starkes Anionenaustauscherharz in absolutem Methanol einwirken. Unter diesen Bedingungen darf laut Staněk, jr. und Černy keine Epoxidwanderung stattfinden, da die Wanderung des Oxiranringes unvergleichlich langsamer ist, als seine Bildung[33]. Es konnte jedoch kein reines Reaktionsprodukt erhalten werden. Die eigene Methode erwies sich als die geeignetere.

2.2.4. Synthese des Benzyl-2,3-anhydro-α-D-mannopyranosid

Läßt man auf das Tosylat 3 in Methanol/Chloroform Natriummethanolat einwirken, so bildet sich der Oxiranring zwischen C-2 und C-3. Mit sehr verdünnter Schwefelsäure wird die Benzylidenschutzgruppe, welche C-4 und C-6 blockiert, entfernt. Sowohl der Oxiranring als auch die Benzylgruppe werden unter diesen Bedingungen nicht gespalten. Obwohl der neu gebildete Epoxidring, besonders unter sauren Bedingungen, sehr hydrolyseempfindlich ist, läßt sich das Acetal selektiv zum Benzyl-2,3-anhydro-α-D-mannopyranosid 30 öffnen.

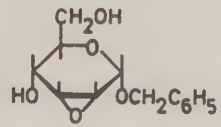


30

Eine Epoxidwanderung kann nicht stattfinden, da die dem Oxiranring benachbarte Hydroxylgruppe während seiner Bildung blockiert ist. Die Anhydrohexose 30 wird aus Ether/Petrolether auskristallisiert.

2.2.5. Synthese des Benzyl-2,3-anhydro- α-D-allopyranosids

Behandelt man das Ditosylat 4 mit Natriummethanolat in Methanol/Chloroform, so erfolgt in einem vorgelagerten Schritt die Hydrolyse der Sulfonyloxygruppe an C-2 zum Sauerstoffanion [34]. In einem S_N2-Prozeß verdrängt das Sauerstoffanion die benachbarte Sulfonyloxygruppe an C-3 und bildet den Oxiranring. Nun wird ebenfalls die als Diolschutzgruppe dienende 4,6-Benzylidengruppe mit sehr verdünnter Schwefelsäure entfernt. Nach der Neutralisation erhält man durch Umkristallisieren reines Benzyl-2,3-anhydro- α-D-allopyranosid 31.



31

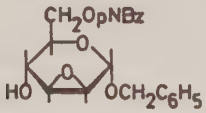
3. Blockierung der C-6-Hydroxylgruppe der Anhydrohexosen

Zur Blockierung der primären Hydroxyfunktion bietet sich der Triphenylmethyl-(Trityl-)rest an [35]. Die Selektivität bezüglich der exozyklischen Hydroxylgruppe ist auf die extreme Raumbeanspruchung des Tritylrestes zurückzuführen.

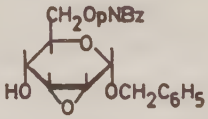
Der bei der Reaktion mit Triphenylchlormethan gebildete Trityläther der Anhydrohexosen ließ sich jedoch nicht kristallisieren und damit nicht reinigen.

Häufig werden auch Benzoylhalogenide zur selektiven Blockierung einer primären Hydroxylgruppe benützt.

Die beiden Anhydrohexosen 30 und 31 werden bei 5°C mit einem geringen Überschuß p-Nitrobenzoylchlorid in trockenem Pyridin umgesetzt. Die Erfahrung, daß p-Nitrobenzoate durch Kristallisieren gut zu reinigen sind, wird bestätigt. Es entsteht zwar eine geringe Menge 4,6-Dibenzoat, welches sich jedoch bei der Kristallisation gut entfernen läßt.



32



33

3.1. Blockierung der C-6-Hydroxylgruppe am Ethyl-2,3-didesoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid

Um in der Allylposition an C-4 des ungesättigten Zuckers die Austauschreaktionen selektiv durchzuführen, muß die primäre Hydroxylgruppe an C-6 blockiert werden. Läßt man p-Nitrobenzoylchlorid bei 5°C in äquimolarer Menge auf 23 einwirken, so entsteht nicht das erwartete p-Nitrobenzoat, sondern hauptsächlich das Di-p-nitrobenzoat.

Die Reaktivität der allylischen Hydroxylgruppe ist offensichtlich stark erhöht, sodaß eine selektive Blockierung

der C-6-Hydroxylgruppe nicht mehr möglich ist. Da die Abgangsgruppe für die geplanten Austauschreaktionen nur an C-4 eingeführt werden soll, scheidet dieser ungesättigte Zucker als Modellsubstanz aus.

4. ^{1}H-NMR-Spektroskopie der Kohlenhydrate [36,37,38,39,40,41]

Die ^{1}H-NMR-Spektroskopie ist das sicherste Mittel zur Konfigurations- und Konformationsbestimmung bei Kohlenhydraten. Seit 1958 [42] wird sie in der Kohlenhydratchemie angewandt. Das einfache Auffinden funktioneller Gruppen macht die ^{1}H-NMR-Spektroskopie als Syntheseüberprüfung unentbehrlich.

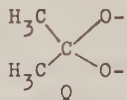
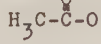
Die Protonen der exozyklischen CH_2-O-Gruppen, die meist komplex mit sekundären Nachbar-H-Atomen gekoppelt sind, lassen sich schnell erkennen.

Durch den Ringsauerstoff erfährt das anomere Wasserstoffatom (H-1) eine starke Tieffeldverschiebung. Bei niedrigem Feld sind auch Wasserstoffatome an Doppelbindungen, z.B. bei Olefinzuckern, gut aufzufinden. Die Wasserstoffatome sekundärer CH-Gruppen mit OH-Substitution finden sich jedoch häufig in einem engen Bereich. Die benachbarte OH-Gruppe bewirkt kaum einen deutlichen Unterschied in den δ-Werten, ebensowenig eine C-Alkylsubstitution. Bei O-Acylderivaten erfahren die Nachbar-H-Atome dagegen eine deutliche Tieffeldverschiebung und damit ergibt sich eine Vereinfachung der Spektreninterpretation. Bei Substitution mit Halogenen u.ä., sowie bei Desoxyfunktionen finden sich die benachbarten H-Atome bei höherem Feld. H-Atome in der

Nähe aromatischer Reste erfahren häufig eine Hochfeldverschiebung.

Allgemein gilt, daß äquatoriale Wasserstoffatome bei tieferem Feld in Resonanz treten als axiale.

Absorptionsbereiche der Wasserstoffatome in Kohlenhydraten (δ-Werte, bezogen auf TMS = 0)

0,5 - 1,5	
2 - 2,5	
3 - 4	H_3C-O-
3,5 - 4,5	Ringprotonen unsubstituierter, alkylierter oder acetalisierter Monosaccharide
4 - 5,5	Ringprotonen acylierter Monosaccharide
4,5 - 5,5	anomeres Proton bei freien Monosacchariden oder Alkylglykosiden
5,5 - 6,5	anomeres Proton bei acylierten Monosacchariden oder Arylglykosiden
7 - 8	aromatische Protonen
9,5 - 10	Aldehydprotonen

4.1. Kopplungen der Protonen im ^{1}H-NMR-Spektrum von Kohlenhydraten

Wichtigstes Hilfsmittel der Strukturanalyse, insbesondere an pyranoiden Systemen, ist die Untersuchung der Wechselwirkung zwischen Protonen an benachbarten Kohlenstoffatomen. Die Größe der wechselseitigen Aufspaltung von Protonen-Signalen aufgrund gegenseitiger magnetischer Beeinflussung

ist bei vicinalen Protonen eine Funktion des Diederwinkels . Die Abhängigkeit der Spin-Spin-Kopplung, d.h. der Größe der Kopplungskonstanten J vom Diederwinkel φ wurde schließlich 1959 durch Karplus [43] in eine Gleichung gefaßt. Die vereinfachte Form lautet:

$$J = J_o \cos^2 \varphi - 0{,}28.$$

Die Größe J_o verändert sich mit dem Winkel φ . Für grobe Berechnungen von J genügt es bei Diederwinkeln zwischen 0^o und 90^o J_o = 8,5 und für Winkel zwischen 90^o und 180^o J_o = 9,5 zu setzen. Karplus warnt vor der bedenkenlosen Anwendung seiner Gleichung [44]. Da es sich um eine empirische Funktion handelt, bedarf diese einer Korrektur bei verschiedenen Substanzklassen.

Sie reicht aber für eine Aussage über die Lage eines Protons am Pyranosering aus.

In der Sesselkonformation einer Pyranose können vicinale Protonen nur

a) äquatorial - äquatorial
b) axial - äquatorial
c) axial - axial

orientiert sein.

a) und b) bedeuten Diederwinkel von 60^o, c) von 180^o, also entweder kleine Kopplungskonstante (J ~ 1 - 4 Hz) oder grosse Kopplungskonstante (J ~ 6 - 9 Hz). Die Abb.5 stellt die Abhängigkeit der Kopplungskonstante vom Diederwinkel dar.

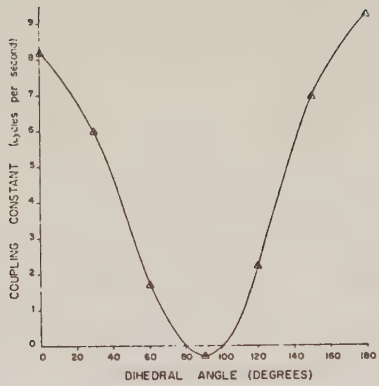
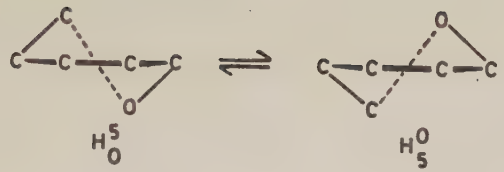


Abb. 5: Die Kopplungskonstante als Funktion des Diederwinkels [43]

4.2. ^{1}H-NMR-Spektroskopie der Epoxizucker

Die Oxiranringprotonen der 2,3-Anhydroaldopyranoside erscheinen bei etwas höherem Feld als die anderen Protonen der Kohlenhydratkette. Die Signale liegen im Bereich von $\delta \sim 3{,}1 - 3{,}6$ mit einer Kopplungskonstanten $J_{2,3} \sim 4$ Hz [34]. Die Oxiranringprotonen zeigen keine Kopplung zu benachbarten Protonen an C-1 und C-4, wenn sie trans stehen (α-manno, ß-ribo) und nur eine schwache Kopplung $J \sim 2{,}5 - 4{,}5$ Hz, wenn sie cis stehen (α-allo).

Dies macht die Zuordnung von H_2 und H_3 schwierig. Für 2,3-Anhydroaldopyranoside gibt $J_{4,5}$ den besten Hinweis, welche Halbsessel-Konformation, H_0^5 oder H_5^0, bevorzugt ist.

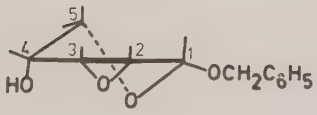


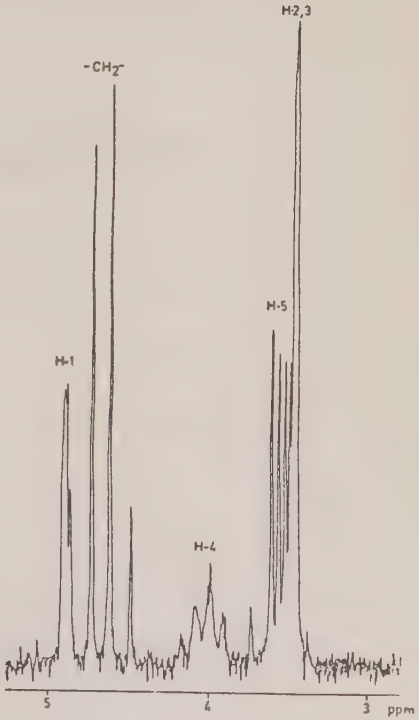
Bei 3,4-Anhydroaldopyranosiden weist $J_{1,2}$ auf die entsprechende Halbsessel-Konformation hin.

4.2.1. ^{1}H-NMR-Spektrum von Benzyl-2,3-anhydro-α-D-ribopyranosid

δ (90 MHz, $CDCl_3$)

7,34	s	Phenylprotonen
4,90	d	H-1, J = 2,5 Hz
4,70	q	Benzylprotonen
3,99	t	H-4, J = 1,4 Hz und J = 7,5 Hz
3,55	2d	H-2 und H-3, J = 3,8 Hz Epoxidprotonen
3,45	m	H-5
2,51	s	O-H-Proton (verschwindet mit D_2O)



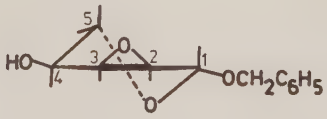


4.2.2. ^{1}H-NMR-Spektrum von Benzyl-2,3-anhydro-ß-L-ribo-pyranosid

δ (90, MHz, $CDCl_3$)

7,35	s	Phenylprotonen
5,03	s	H-1
4,68	q	Benzylprotonen
3,92	m	H-4
3,50	m	H-2 und H-3 Epoxidprotonen
3,45	m	H-5
2,50	s	O-H-Proton (verschwindet mit D_2O)

Da Oxiranring und anomerer Rest trans stehen, spaltet das H-1-Signal nicht auf.



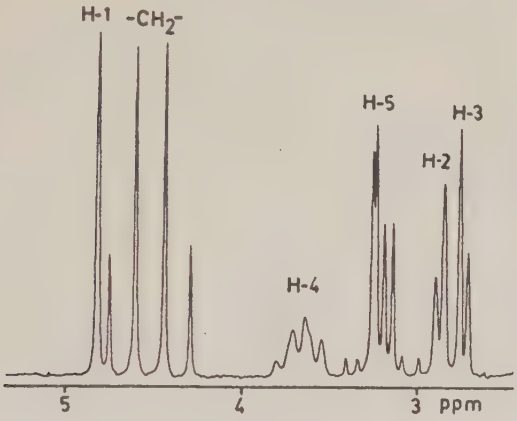
4.2.3. ^{1}H-NMR-Spektrum von Benzyl-2,3-anhydro-α-D-lyxopyranosid

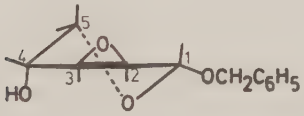
δ (90 MHz, C_6D_6)

7,18	s	Phenylprotonen
4,83	s	H-1
4,44	q	Benzylprotonen
3,65	t	H-4, J = 7,5 Hz
3,43-3,35	m	H-5 und H-5', J = 7,3 Hz

3,02 - 2,89 2d H-2 und H-3, J = 3,5 Hz

1,70 s O-H-Proton (verschwindet mit D_2O)





4.2.4. ^{1}H-NMR-Spektrum von Benzyl-3,4-anhydro-α-D-arabinopyranosid

δ (90 MHz, C_6D_6)

7,34 s Phenylprotonen

4,69 q Benzylprotonen

4,28 d H-5', (J = 12,3 Hz)

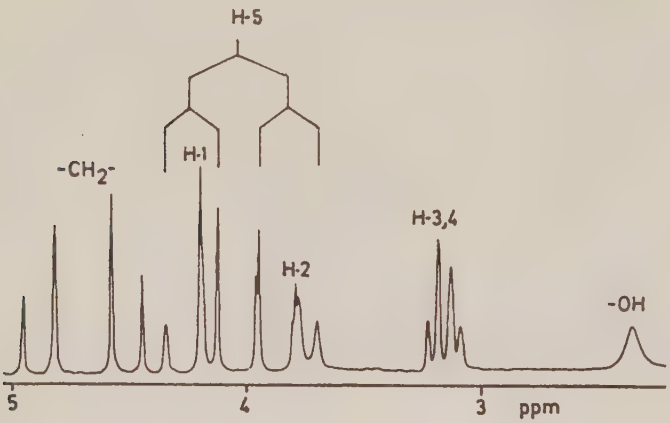
4,17 d H-1, J = 7,0 Hz

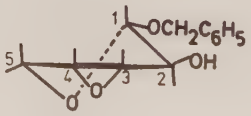
3,89 q H-5, J = 12,3 Hz, J = 1,2 Hz

3,75 d H-2, J = 7,0 Hz

3,18 m H-3 und H-4, J = 3,5 Hz (Epoxidprotonen)

2,39 s O-H-Proton (verschwindet mit D_2O)





5. ^{13}C-NMR-Spektroskopie der Epoxizucker

Führt man eine Doppelbindung in einen sechsgliedrigen Ring ein, so ändern allylische Kohlenstoffatome nur wenig ihre chemische Verschiebung. Homoallylische Kohlenstoffatome jedoch, werden entweder stark abgeschirmt oder in

manchen Fällen nur wenig beeinflußt.

Da ungesättigte Verbindungen und die verwandten Epoxide sich in ihrer Konformation sehr ähnlich sind, haben Lukacs und Mitarbeiter [45] die ^{13}C-NMR-Spektren der beiden Verbindungsklassen verglichen:
Befindet sich eine Oxirangruppierung im sechsgliedrigen Ring, so wird das "allylische" Kohlenstoffatom (ß-ständig zum Sauerstoff) ein wenig abgeschirmt (Hochfeldverschiebung um ungefähr 1-2 ppm).

Die Änderung der chemischen Verschiebung der "homoallylischen" Kohlenstoffatome (γ-ständig zum Sauerstoff) ist sehr von der Konfiguration des Oxiranringes abhängig. Diese Tatsache hat natürlich strukturdiagnostischen Wert. Bislang liegen jedoch noch keine systematischen ^{13}C-NMR-Studien an Epoxiden vor. In den Standardtexten der ^{13}C-NMR-Spektroskopie sind nur einige Beispiele von Epoxiden zu finden.

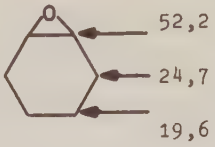
Ethylenoxidkohlenstoffatome sind bedeutend stärker abgeschirmt als α-Kohlenstoffatome größerer Sauerstoffheterozyklen (Differenz ~ 30 ppm) [46].

	α	ß
Ethylenoxid	39,7	-
Tetrahydrofuran	68,6	26,7
Tetrahydropyran	69,7	27,9.

Diese starke Hochfeldverschiebung kann nur durch Hybridisierungsänderung (s.Seite 15) und durch die Existenz eines "Ringstromes" [47] erklärt werden.

Der für die Konformationsbestimmung an Kohlenhydraten wichtige Effekt des Oxiranringes ist die Hochfeldverschiebung des "homoallylischen" γ-Kohlenstoffatoms

Im Cyclohexenoxid werden folgende ppm-Werte gemessen:



Die freien Elektronenpaare des Oxiransauerstoffs nähern sich besonders den γ-Kohlenstoffatomen. Diese Abschirmung hat eine ausgeprägte Hochfeldverschiebung relativ zum Cyclohexan zur Folge. Bedingt durch die schnelle Ringinversion lassen sich die beiden γ-Kohlenstoffatome des Cyclohexenoxids nicht unterscheiden.

Bedingt durch den Ringsauerstoff und die Substituenten ist das Kohlenhydratmolekül in seiner Halbsesselkonformation fixiert. Das bedeutet für 2,3-Anhydrozucker, daß nur das C-5 von der Abschirmung durch den Oxiransauerstoff betroffen sein kann. Tatsächlich werden die durch Protonenreso-

nanz ermittelten Halbsesselkonformationen bestätigt.

Im Benzyl-2,3-anhydro-ß-L-ribopyranosid 27 und im Benzyl-2,3-anhydro-α-D-lyxopyranosid 28 wird C-5 durch den Oxiransauerstoff abgeschirmt und tritt bei höherem Feld als C-5 des Benzyl-2,3-anhydro-α-D-ribopyranosids 26 in Resonanz. Die ^{13}C-Spektren der zu vergleichenden 2,3-Anhydrozucker sind in einem Strichdiagramm aufgeführt (Abb.6).

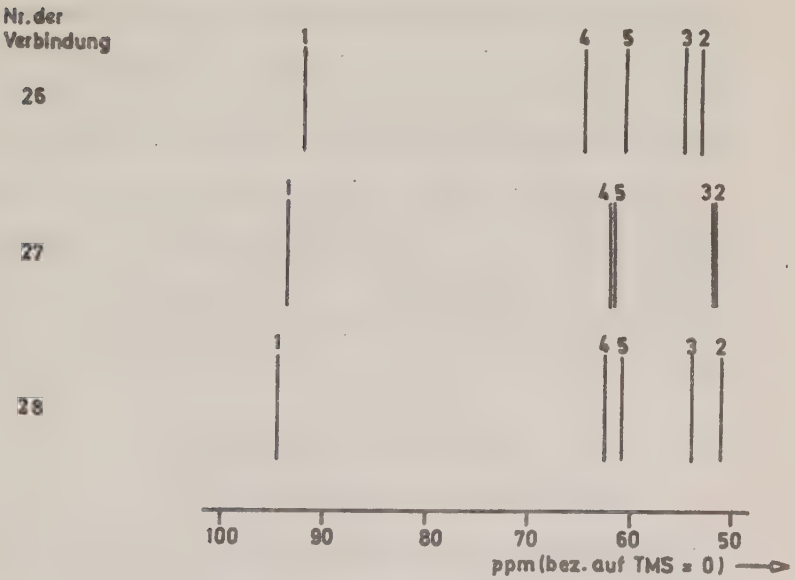


Abb.6: ^{13}C-NMR-Strichspektren der 2,3-Anhydrozucker.
Die ppm-Werte sind auf TMS = 0 bezogen.

6. Infrarotspektroskopie der Epoxyzucker

Der Oxiranring zeigt keine charakteristischen Banden im Infrarotspektrum, weil sie in Bereichen liegen, in denen Kohlenhydrate im allgemeinen Absorptionsbanden zeigen [34]. Trotzdem kann eine Bande bei 860 cm^{-1} und eine Bande bei 1250 cm^{-1} als Hinweis auf das Vorhandensein eines Oxiranrings dienen.

7. Triflylaktivierung von C-4 im Pyranosering

Das Ziel, die ausgewählten Pentosen und Hexosen für eine Substitutionsreaktion an C-4 zugänglich zu machen, ist nun erreicht. C-1 ist jeweils durch die leicht entfernbare Benzylgruppe blockiert. C-2 und C-3 sind durch die Anhydrofunktion geschützt. Die C-6-Position der Hexosen wurde durch die p-Nitrobenzoylgruppe selektiv blockiert.

Folgende drei Hauptfaktoren [48] beeinflussen die Reaktionsgeschwindigkeit der Substitutionsreaktion am Pyranosering:

- Geometrie des Moleküls
- Nucleophilie der angreifenden Gruppe
- Reaktivität der abgehenden Gruppe.

Die Abgangsgruppe ist der beste Ansatzpunkt, die Reaktion möglichst mild und stereoselektiv durchzuführen.

Die Sulfonylgruppe erwies sich als besonders vielseitige reaktive Abgangsgruppe in der synthetischen organischen Chemie. Die p-Toluolsulfonyl-(Tosyl-)gruppe ist bei Sub-

stitutionsreaktionen noch etwas reaktiver als die Methylsulfonylgruppe. Trotzdem müssen bei der Substitution der Tosylgruppe an Kohlenhydraten, bedingt durch die große Anzahl polarer Substituenten und durch sterische Hinderung, noch extreme Bedingungen angewandt werden. Der Austausch ist oft erst nach tagelanger Reaktion in hochsiedenden polaren Lösungsmitteln wie Dimethylformamid beendet [49].

In der Naturstoffchemie, besonders bei der Synthese der Aminozucker, sind solche Reaktionsbedingungen ungeeignet.

Da die Reaktivität der Sulfonylgruppe durch elektronegative Substituenten wie z.B. p-Brombenzolsulfonsäure gesteigert werden kann, wurde das Interesse auf die Trifluormethylsulfonylgruppe (CF_3SO_2-) gelenkt [50,9]. Sie wird im folgenden mit "Triflyl" bezeichnet und mit Tf symbolisiert.

Trifluormethansulfonsäure ist als die stärkste monoprotische organische Säure bekannt [51]. Der überaus große induktive Effekt der Trifluormethylgruppe wird durch den Vergleich der pK_s-Werte in Tabelle 1 illustriert.

R \ Z	CH_3	NH_2	OH	H
Ph	19,0	16,7	0,7	2,76
CF_3	18,8	9,75	-11	0

Tabelle 1: Vergleich der pK_s-Werte bei RSO_2Z

Der starke elektronenziehende Effekt verstärkt die Sulfonylreaktivität enorm. Da das Triflatanion zudem sehr stabil ist, liegt eine ausgezeichnete "leaving group" vor, mit einer Reaktivität, die 10^5 bis 10^7 mal größer ist [52], als die der entsprechenden Tosylate. Folglich müßte sich die Triflylgruppe als Abgangsgruppe unter mildesten Bedingungen in der Kohlenhydratchemie eignen. Bislang wurde die Triflylgruppe wenig [53,54] und mit geringem Erfolg [55] zur Substitution am Pyranosering benützt.

7.1. Synthese der Triflate

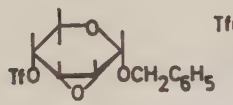
Als Triflylquelle dient meist Trifluormethansulfonsäureanhydrid, welches aus der Säure durch zweimaliges Destillieren über Phosphorpentoxid gewonnen wird [56]. Bei der Handhabung der Säure und des Anhydrids ist Vorsicht geboten, da beide äußerst agressive Flüssigkeiten sind.

Die Reaktion des Alkohols, in diesem Falle die selektiv blockierten Kohlenhydrate 26, 27, 28, 32 und 33, mit dem Anhydrid wird in einem inerten Lösungsmittel unter Eiskühlung durchgeführt. Als Lösungsmittel hat sich wasserfreies Methylenchlorid am besten bewährt.

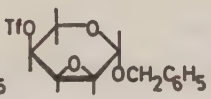
Die bei der Reaktion des Anhydrids mit der Hydroxylgruppe freiwerdende Säure muß durch eine Base abgefangen werden, um eine Zerstörung des Zuckermoleküls zu vermeiden.

Natriumcarbonat als Säurefänger [57] ist nicht geeignet, da sich das anorganische Salz nicht in der Reaktionsmischung löst.

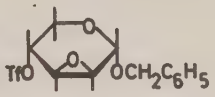
Pyridin erfüllt die Aufgabe als Säurefänger am besten. Gleichzeitig hat es den Vorteil, daß die als Nebenprodukt entstehenden Pyridiniumsalze leicht zu entfernen sind. Nachdem das Säureanhydrid, gelöst in Methylenchlorid, zur Lösung der Kohlenhydrate zugetropft ist, wird die Lösung mit Wasser, verdünnter Salzsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals mit Wasser gewaschen. Da die Umsetzung nahezu quantitativ verläuft, lassen sich die Triflate 34 - 38 aus wässrigem Ethanol rein auskristallisieren.



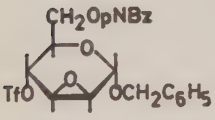
34



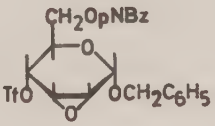
35



36



37



38

Bei Raumtemperatur zersetzen sich die Triflate relativ rasch (innerhalb einer Woche). Im Kühlschrank dagegen, sind sie über Monate haltbar.

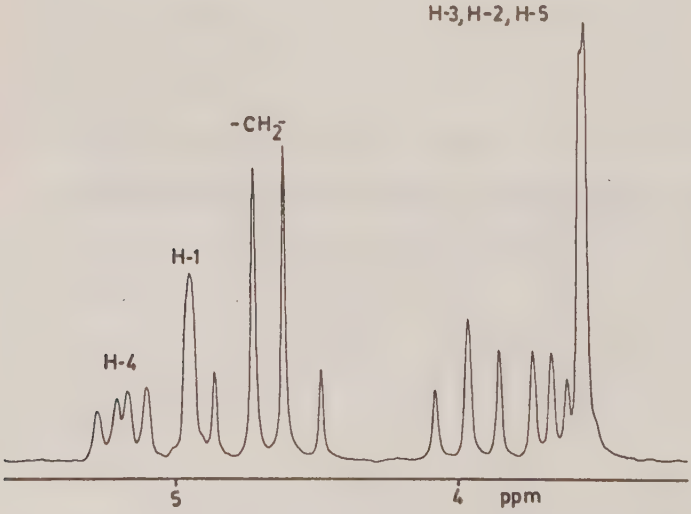
8. ^{1}H-NMR-Spektroskopie der Triflate

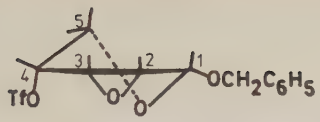
Der starke Elektronenzug der Triflylgruppe 'entschirmt' das Wasserstoffatom an C-4 und müßte deshalb zu einer starken Tieffeldverschiebung des H-4-Protonensignals führen. Tatsächlich beobachtet man ein Quartett, welches sogar bei tieferem Feld erscheint als das anomere H-Atom.

8.1. ^{1}H-NMR-Spektrum von Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl-α-D-ribopyranosid

δ (90 MHz, $CDCl_3$)

7,34	s	Phenylprotonen
5,20	q	H-4, J = 6,75, und J = 8,07)
4,96	s	H-1
4,67	q	Benzylprotonen
4,08-		
3,55	m	H-2, H-3 und H-5

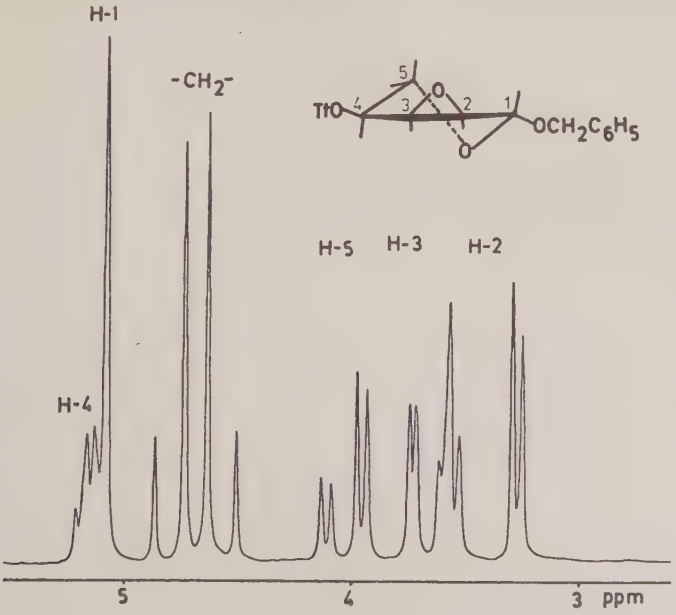




8.2. ^{1}H-NMR-Spektrum von Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl-ß-L-ribopyranosid

δ(90 MHz, $CDCl_3$)

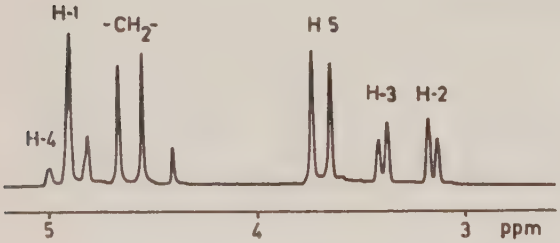
7,36	s	Phenylprotonen
5,16	m	H-4, J = 4,1 und J = 7
5,08	s	H-1
4,69	q	Benzylprotonen
4,15-		
3,63	m	H-5, J = 4,1 und J = 13,3
3,56	d	H-3, J = 3,52
3,29	d	H-2, J = 3,81

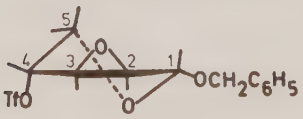


8.3. ^{1}H-NMR-Spektrum von Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl-α-D-lyxopyranosid

δ(60 MHz, $CDCl_3$)

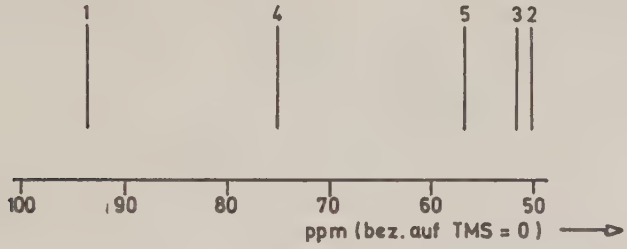
7,24	s	Phenylprotonen
5,02	m	H-4
4,88	s	H-1
4,60	q	Benzylprotonen
3,65	m	H-5
3,35	d	H-3, J = 3,43
3,15	d	H-2, J = 3,76





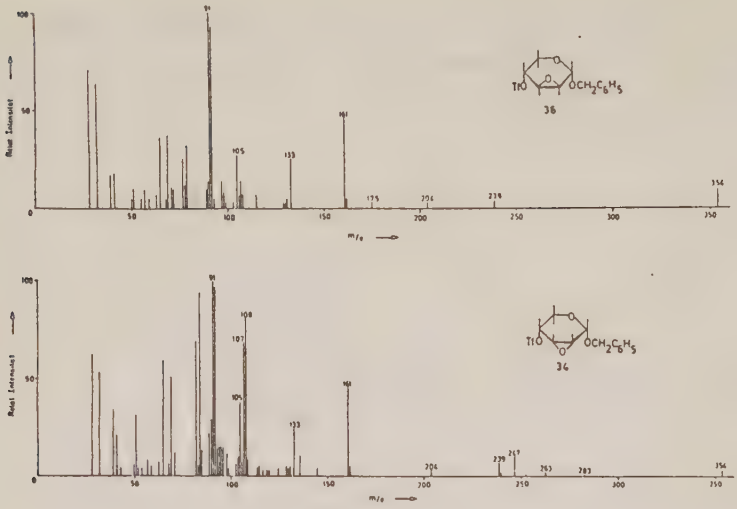
9. ^{13}C-NMR-Spektrum von Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl-α-D-lyxopyranosid

Durch Elektronenzug der Triflylgruppe erscheint das Signal des C-4 stark tieffeldverschoben (~ 15 ppm tiefer als beim freien Anhydrozucker)



Während der Messung zersetzen sich die Triflate sehr schnell. Nur das obige Triflat lieferte ein verwertbares Spektrum.

10. Massenspektrometrie der Triflate



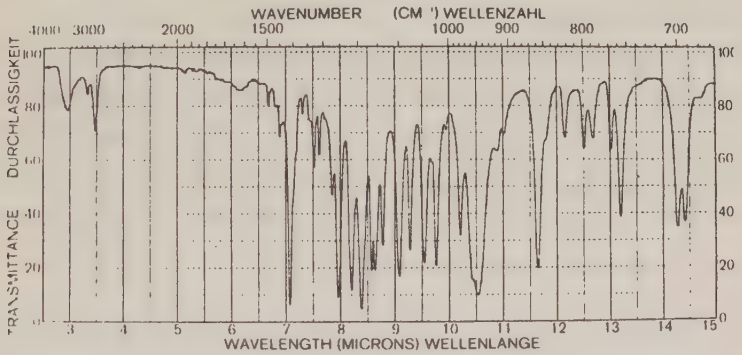
Massenspektrum von Benzyl-α-D-ribopyranosid (oben)
und von Benzyl-α-D-lyxopyranosid (unten)

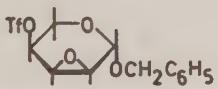
Interpretation der wichtigsten Fragment-Ionen

m/e	
354	M^+
247	$M - PhCH_2OH$
204	$M - CF_3\ SO_2\ OH$
133	$CF_3\ SO_2^+$
108	$PhCH_2OH^+$
91	$PhCH_2^+$

11. Infrarot-Spektroskopie der Triflate

Das IR-Spektrum der Triflate zeigt sehr charakteristische Banden bei 1420, 1215 und 1145 (OSO_2-Schwingungen) und eine Bande bei 1250 (CF-Schwingungen).





12. Substitution der Triflylgruppe durch die Aziagruppe

12.1. Einfluß der Abgangsgruppe

Substitutionsreaktionen an isolierten, sekundären Sulfonyloxygruppen werden in ihrer Geschwindigkeit durch verschiedene Faktoren beeinflußt.

Die Unterschiede in der Reaktivität der konventionellen Sulfonyloxygruppen sind von untergeordneter Bedeutung. Die Einführung der Triflylgruppe müßte jedoch zu einer bedeutenden Reaktivitätssteigerung führen.

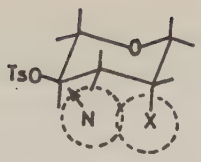
Aufgrund der Arbeit von Traynham und Elakovich [58] sind kaum Eliminierungsreaktionen zu erwarten. Da eng gebundene Ionenpaare als Übergangszustand angenommen werden und ein freies Carbokation nicht nachgewiesen werden konnte, bedeutet das, daß der Mechanismus mit dem der Tosylatsubstitution identisch ist.

12.2. Einfluß der Molekülgeometrie

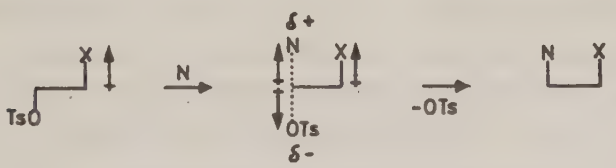
Ein Einfluß auf die Substitutionsreaktion durch Veränderung der Molekülgeometrie ist nur in Ausnahmefällen möglich. Im Falle der in dieser Arbeit synthetisierten 2,3-Anhydrozucker ergibt sich diese Möglichkeit. Wie die 2,3-Anhydrogruppierung den Austausch der Triflylgruppe geometriebedingt beeinflussen kann, soll im folgenden beschrieben werden.

Dipolare Wechselwirkungen können laut Hough und Richardson [59] die Ausbildung des S_N2-Übergangszustandes behindern.

Die 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen dem Nukleophil und einem Ringsubstituenten bewirkt, daß ein ß-transaxialer Substituent X den Angriff des Nukleophils N stark behindert.

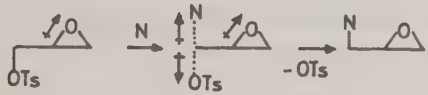


Die cis-axiale Wechselwirkung mit Substituenten, die der Sulfonylgruppe benachbart sind, bewirkt eine Erhöhung der Energie des Übergangszustandes, da sich parallel zu einem bestehenden Dipol am benachbarten Kohlenstoffatom durch die Annäherung des Nukleophils ein weiterer Dipol bildet.



Die dipolaren Wechselwirkungen an Kohlenstoffatomen, die dem anomeren Zentrum benachbart sind, können ebenfalls die Ausbildung des S_N2-Übergangszustandes behindern.

Bei einer Substitutionsreaktion in Nachbarschaft des Oxiranringes ist nun die cis-axiale Wechselwirkung etwas abgeschwächt, da die Dipole nicht mehr parallel gerichtet sind.



Die Energie des Übergangszustandes wird also nicht nur durch die sp^2-ähnliche Hybridisierung des Oxiran-Kohlenstoffatoms herabgesetzt, sondern auch durch die günstigere Anordnung der Dipole im 2,3-Anhydrozucker. Dieser Effekt muß also auch zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit beitragen.

12.3. Einfluß des Lösungsmittels

S_N2-Reaktionen laufen in dipolaren aprotischen Lösungsmitteln schneller ab als in protischen, da die Anionen weniger stark solvatisiert und damit reaktiver sind. In der Kohlenhydratchemie wird im allgemeinen Dimethylformamid als Lösungsmittel für Substitutionsreaktionen benützt. Hexamethylphosphorsäuretriamid begünstigt zwar S_N2-Reaktionen noch etwas mehr, läßt sich jedoch nach beendeter Reaktion noch schlechter entfernen als Dimethylformamid. Außerdem ist das gesundheitliche Risiko noch größer als bei Dimethylformamid.

12.4. Einfluß des Nukleophils

Üblicherweise wird zur Einführung der Azidgruppe Natriumazid in Dimethylformamid eingesetzt. Um die Konzentration an Nukleophil zu erhöhen und damit die Reaktion zu beschleunigen, werden in jüngster Zeit Tetraalkylammoniumsalze eingesetzt. Sind Eliminierungsmöglichkeiten im Molekül vorhanden, so kann beim Einsatz der Tetraalkylammoniumsalze ein kleiner Prozentsatz Olefin entstehen [60].

12.5. Synthese des Benzyl-tributyl-ammoniumazids

Aus Benzylchlorid und Tributylamin läßt sich recht einfach das quartäre Ammoniumsalz gewinnen. Durch einen Überschuß an Natriumhydroxid erhält man aus dem Chlorid das Benzyltributylammoniumhydroxid in wässriger Lösung. Jetzt wird Natriumazid in wässriger Lösung hinzugegeben und das entstandene Benzyltributylammoniumazid mit Methylenchlorid extrahiert. Ein Überschuß an Natriumhydroxid ist wichtig [61], um die Extraktion freier Stickstoffwasserstoffsäure zu vermeiden, da diese alle weiteren Arbeiten sehr gefährlich machen würde.

13. Zeitlicher Verlauf der Substitutionsreaktionen Tosyl- und Triflylgruppe im Vergleich

13.1. Quantitative Umsatzbestimmungen mittels Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie

Unter den flüssigchromatographischen Methoden überwogen bis vor kurzem zwei Techniken: Die Dünnschichtchromatographie und die "klassische" oder Niederdruck-Chromatographie. Beide Verfahren haben einige wesentliche Nachteile: Lange Analysenzeiten, fehlende hochempfindliche Detektoren und oft unbefriedigende Trennleistungen. Darüber hinaus ist die exakte quantitative Auswertung der Trennergebnisse, wenn überhaupt möglich, zeitraubend und umständlich. In der "klassischen" Flüssigkeits-Chromatographie erfolgt die Strömung der mobilen Phase nur unter Einwirkung der Schwerkraft, was

sehr lange Trennzeiten zur Folge hat. Außerdem müssen grössere Lösungsmittelvolumina verarbeitet werden.

Im Gegensatz zur Gaschromatographie erlaubt die Flüssigkeitschromatographie die Trennung von Stoffgemischen, die nicht flüchtig und temperaturempfindlich sind, d.h. vor allem Naturstoffgemische.

Zur analytischen und seit kurzem auch präparativen Trennung von Naturstoffgemischen hat sich die Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (high performance liquid chromatography = HPLC) als die überragende chromatographische Methode erwiesen. In der medizinischen Chemie, Toxikologie, Pharmakologie [62] und in der Biochemie [63] ist diese analytische Methode nicht mehr wegzudenken.

Auch in der synthetischen organischen Chemie ist sie ein wertvolles Werkzeug [64].

In der "modernen" Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) wird die mobile Phase mittels einer Pumpe unter hohem Druck durch die Säule gepreßt. Hohe Trenngeschwindigkeit und hohe Auflösung sind charakteristisch für die Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie [65].

Zur Trennung der Tosylate, deren Herstellung in der Diplomarbeit [66] beschrieben wird, und der Triflate von den entstehenden Aziden, hat sich als stationäre Phase ein "reversed phase"-(RP-)Material am besten bewährt. Die Bezeichnung "reversed phase" stammt aus der Papierchromatographie [67]. Es werden hierbei, im Gegensatz zur Adsorptionschromatographie, unpolare stationäre und mehr oder weniger polare mobile Pha-

sen verwendet. Daher wird die Elutionsreihenfolge bei der RP-Chromatographie umgekehrt, verglichen mit polaren stationären Phasen.

Bis vor wenigen Jahren konnten die unpolaren stationären Phasen nur durch Belegung von polaren Trägern mit unpolaren Flüssigkeiten hergestellt werden. Um eine zu starke Abspülung dieser Imprägnierung zu verhindern, mußte die mobile Phase mit der Belegungsflüssigkeit gesättigt werden. Dies schränkte natürlich die Anwendung stark ein.

Mit der Entwicklung von chemisch gebundenen Phasen ergaben sich für die RP-Chromatographie völlig neue Perspektiven. Die kovalent auf dem Träger gebundenen Phasen sind thermisch und gegen Hydrolyse relativ stabil, sodaß sie die chromatographischen Bedingungen kaum einengen. Für die Verwendung in der HPLC haben sich vor allem die chemisch modifizierten mikriporösen Silikalgele bewährt.

Der Trennungsmechanismus der RP-Chromatographie ist noch nicht eindeutig geklärt. Zwei verschiedene Mechanismen werden hauptsächlich diskutiert [68]. Die Verteilung zwischen zwei flüssigen Phasen (mobiler und stationärer) ist ein möglicher Mechanismus [69].

Die andere Möglichkeit ist die Adsorption an der unpolaren stationären Phase. Diese Adsorption beruht jedoch nicht wie bei der klassischen Adsorptionschromatographie auf polaren Wechselwirkungen, sondern auf relativ schwachen Van der Waalsschen Kräften [70].

Die RP-Chromatographie läßt sich besonders vorteilhaft in der Analyse und präparativen Trennung von Naturstoffen einsetzen. Sie ermöglicht Trennungen von sehr polaren Substanzen, die auf polaren Trägern irreversibel gebunden werden. Unpolare Substanzen, die an polaren Trägern kaum retardiert werden, können ebenfalls mit der RP-Chromatographie aufgetrennt werden. Außerdem lassen sich die RP-Materialien schnell auf bestimmte Elutionsbedingungen einstellen. Geringe Wasserspuren in den Elutionsmitteln beeinflussen die Trennung nicht.

13.1.1. Umsatzbestimmung beim Austausch der Tosylgruppe am Benzyl-2,3-anhydro-4-tosyl-α-D-ribopyranosid 39 und am Benzyl-2,3-anhydro-4-tosyl-ß-L-ribopyranosid 41

Die analytische Trennung des Tosylates vom entstehenden Azid gelingt auf einer RP-8-Säule ("reversed-phase"-Material auf Kieselgelbasis mit C-8-Alkylketten, 250 x 4 mm). Die Korngröße beträgt 10 µ. Als Elutionsmittel wird eine Methanol/Wassermischung (75:25) verwendet. Das von der Säule kommende Eluat fließt durch die Durchflußzelle eines UV-Detektors, der auf eine Wellenlänge von 254 nm eingestellt ist. Die Tosylate werden in Dimethylformamid, welches mit Natriumazid gesättigt ist, bei 50°C zur Reaktion gebracht. Die Substitution der Tosylgruppe ist nach 100 bis 150 Stunden beendet. Wobei die Reaktion des ß-L-Ribopyranosids 41 etwas langsamer verläuft, als die des α-D-Ribopyranosids 39.

Betrachtet man Molekülmodelle des ß-L-Ribopyranosids, so

läßt sich dieses Verhalten mit der stereochemischen Hinderung der Nukleophilannäherung durch die Benzylgruppe erklären.

Abb. 7 zeigt ein typisches Chromatogramm der Reaktionslösung bei der Umsetzung von Benzyl-2,3-anhydro-4-tosyl-α-D-ribopyranosid mit Natriumazid in Dimethylformamid.

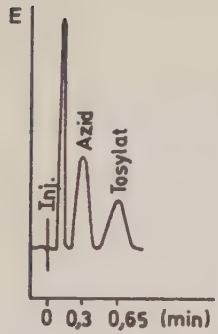


Abb.7: Chromatogramm der Reaktionslösung (39 ⟶ 40) nach 24 Stunden bei 50°C. Säule: 250 x 4 mm; Elutionsmittel: Methanol/Wasser (75:25); Durchflußgeschwindigkeit: 1,8 ml/min; Detektion: bei 254 nm.

In den Abb. 8 und 9 ist der Umsatz in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt.

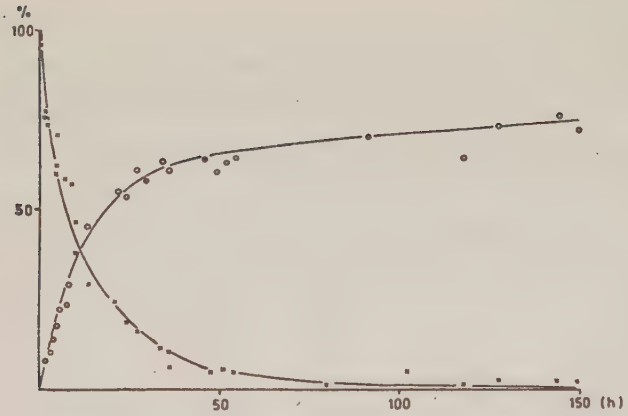


Abb. 8: Hochdruckchromatographische Umsatzbestimmung

-O-O-O- Prozentuale Bildung von 40

--X-X-X- Prozentuale Abnahme von 39

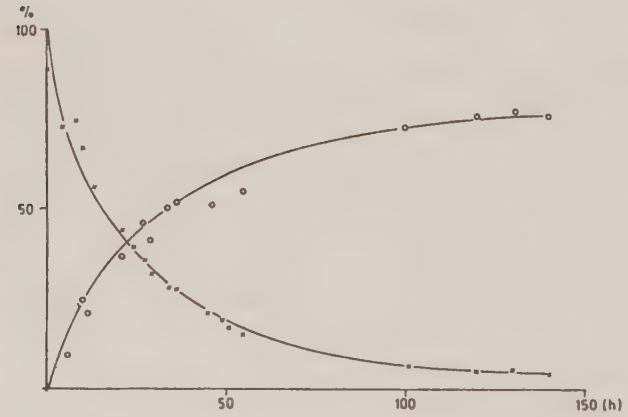


Abb. 9: Hochdruckchromatographische Umsatzbestimmung

-O-O-O- Prozentuale Bildung von 42

-X-X-X- Prozentuale Abnahme von 41

13.1.2. Umsatzbestimmung beim Austausch der Triflylgruppe in Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl-α-D-ribopyranosid 34

Die analytische Trennung des Triflates vom entstehenden Azid gelingt auf einer Kieselgelsäule (Lichrosorb Si 60) mit Methylenchlorid/Hexan (70:130) als Elutionsmittel. Die von der Säule eluierten Reaktionspartner werden in einem UV-Detektor bei 254 nm nachgewiesen. Wie die Abb.10 zeigt, ist die Substitution der Triflylgruppe bereits bei -78°C in 2 Stunden beendet.

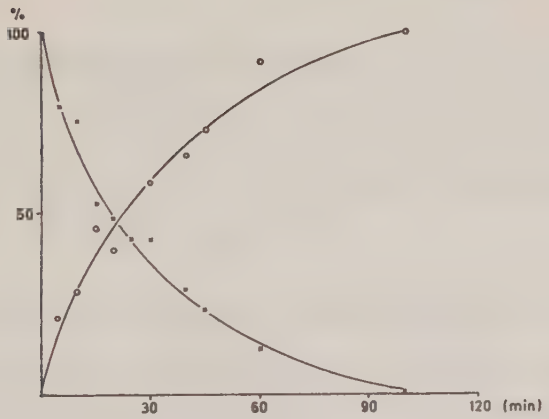


Abb. 10: Hochdruckchromatographische Umsatzbestimmung
-O-O-O- Prozentuale Bildung von 40
-X-X-X- Prozentuale Abnahme von 34

Der Umsatz ist nahezu quantitativ. Nebenprodukte konnten keine nachgewiesen werden. Abb.11 zeigt ein typisches

Chromatogramm der Reaktionslösung von Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl-α-D-ribopyranosid.

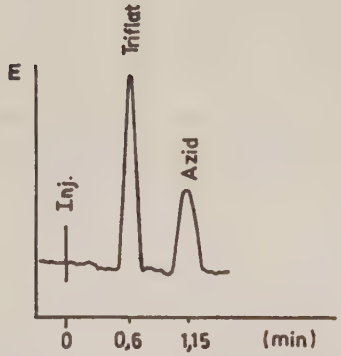
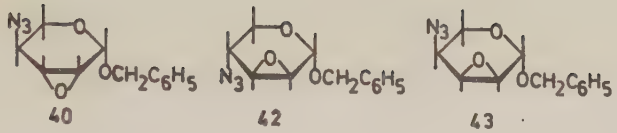


Abb. 11: Säule: 250 x 4 mm; Säulenfüllung: Lichrosorb Si 60, 10 µ; Elutionsmittel: Methylenchlorid/n-Hexan (70:130); Durchflußgeschwindigkeit: 3 ml/min; Detektion bei 254 nm.

13.2. Synthese der Azidozucker

Benzyl-2,3-anhydro-4-azido-4-desoxy-ß-L-lyxopyranosid(40)
Benzyl-2,3-anhydro-4-azido-4-desoxy-α-D-lyxopyranosid(42)
Benzyl-2,3-anhydro-4-azido-desoxy-ß-L-ribopyranosid(43)

Zur präparativen Darstellung werden die Triflate 34, 35 und 36 mit Natriumazid in Dimethylformamid von -40°C langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wird in Essigester aufgenommen und mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach dem Einengen erhält man die Azide 40, 42 und 43.



40 42 43

Aus den Hexosetriflaten 37 und 38 konnten unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen keine einheitlichen Produkte gewonnen werden. Vermutlich führt die sterische Hinderung der exozyklischen CH_2OH-Gruppe unter anderem zu Eliminierungen.

13.3. Infrarot-Spektroskopie der Azidozucker

Das Infrarotspektrum der Azidozucker zeigt die charakteristische Bande zwischen 2080 und 2170 cm^{-1}, die der asymmetrischen Valenzschwingung zugeordnet wird, und eine wesentlich schwächere Bande zwischen 1200 und 1270 cm^{-1}, die der symmetrischen Valenzschwingung zugeordnet wird.

13.4. Chromatographische Reinigung der Pentoseazide

Erst nach der chromatographischen Reinigung über eine Fertigsäule (Merck, Lobar B, Lichrosorb Si 60) gelang es, die Azidozucker 40 und 43 aus n-Hexan auszukristallisieren. Das Azid 42 ließ sich auch in chromatographisch reiner Form nicht kristallisieren. Die Azide wurden mit Chloroform/ n-Hexan (50:50) von der Säule eluiert. Abb. 12 zeigt ein typisches Elutionsdiagramm.

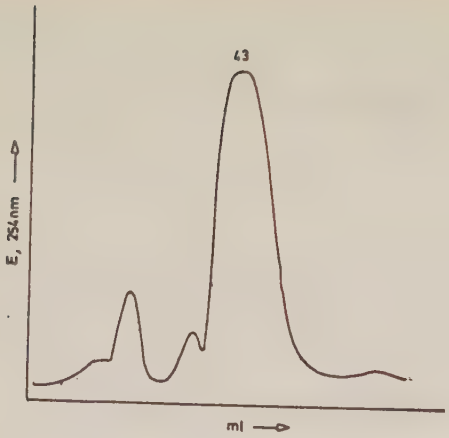


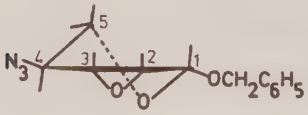
Abb. 12

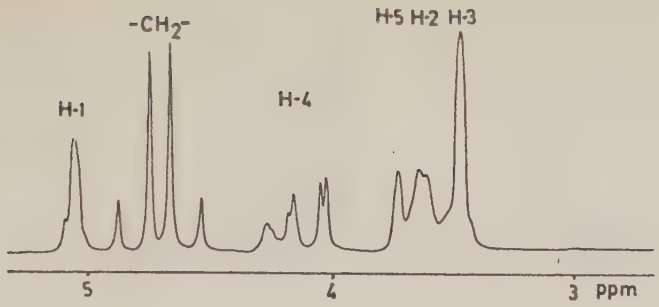
13.5. ^{1}H-NMR-Spektren der Azidozucker

^{1}H-NMR-Spektrum des Benzyl-2,3-anhydro-4-azido-4-desoxy-ß-L-lyxopyranosids 40

δ(90 MHz, $CDCl_3$)

7,34	s	Phenylprotonen
5,06	s	H-1
4,70	q	Benzylprotonen
4,14-3,98	m	H-4
3,65-3,39	m	H-5, H-2, H-3

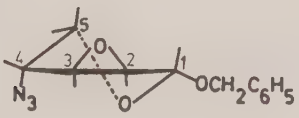


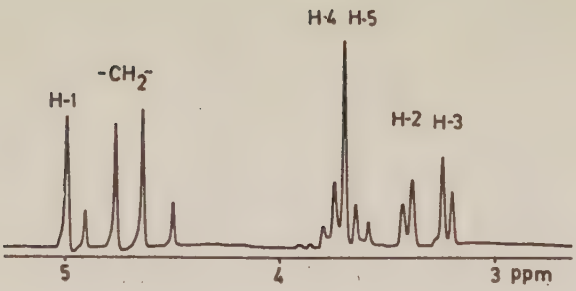


^{1}H-NMR-Spektrum des Benzyl-2,3-anhydro-4-azido-4-desoxy-α-D-lyxopyranoside 42

δ(90 MHz, $CDCl_3$)

7,36	s	Phenylprotonen
5,00	s	H-1
4,70	q	Benzylprotonen
3,65	m	H-4, H-5
3,34	d	H-2, J = 3,5 Hz
3,15	d	H-3, J = 3,5 Hz

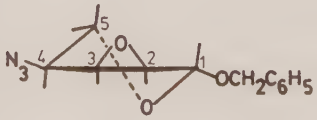


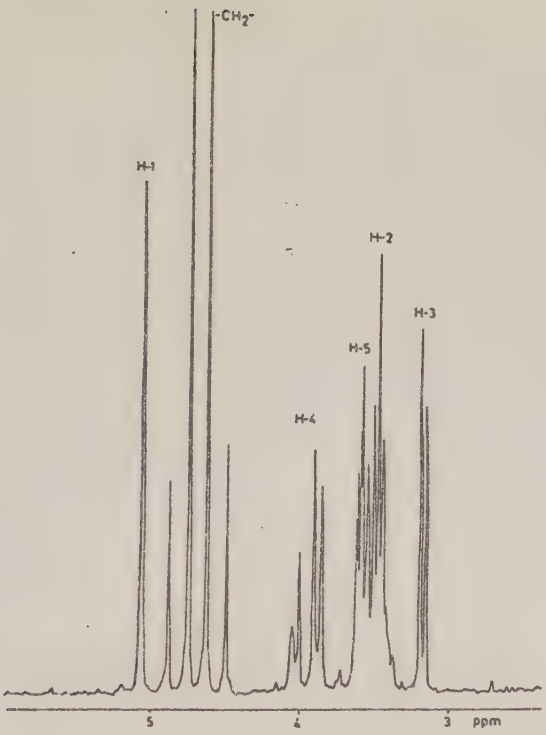


^{1}H-NMR-Spektrum des Benzyl-2,3-anhydro-4-azido-4-desoxy-ß-L-ribopyranosids 43

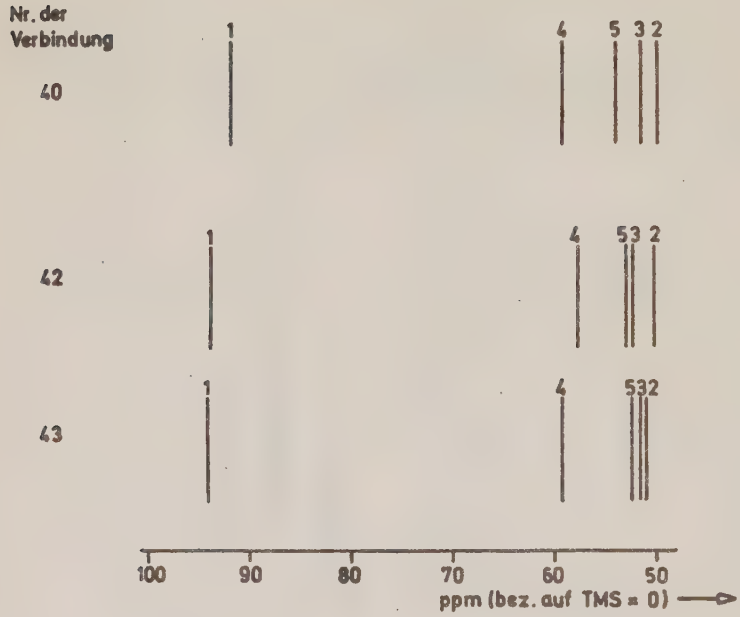
δ(90 MHz, $CDCl_3$)

7,35	s	Phenylprotonen
5,07	a	H-1
4,70	q	Benzylprotonen
3,90	m	H-4
3,60	m	H-5
3,50	d	H-2, J = 2,64 Hz
3,22	d	H-3, J = 3,52 Hz




-CH2-
H-1
H-2
H-3
H-4
H-5
5
4
3
ppm

13.6. ^{13}C-NMR-Spektren der Azidozucker



14. Reduktion der 4-Azidogruppen zu den 4-Amino-4-desoxy-pentosiden

Die Reduktion der Azidogruppe erwies sich als besonders problematischer Schritt, da die Benzylgruppe an C-1 und der Oxiranring zwischen C-2 und C-3 erhalten bleiben soll. Der Oxiranring läßt sich sehr leicht reduktiv öffnen, wie Arbeiten zur Darstellung von Desoxyzuckern [71, 72, 73] zeigen.

Die Schwierigkeiten mit der Benzylgruppe ließen sich wohl durch Einsatz anderer Glykoside (z.B.Ethylglykoside) umgehen. Dies würde jedoch dem Ziel dieser Arbeit widersprechen, nämlich mildeste Reaktionsbedingungen zur Synthese von Aminozuckern zu finden.

Glykoside von 2-Amino-2-desoxyaldosen z.B., die durch ammonolytische Öffnung des Oxiranringes erhalten werden können, sind ungewöhnlich stabil gegen Säurehydrolyse. Die protonierte Aminogruppe erschwert die saure Spaltung der glykosidischen Bindung [74]. Methyl-α-und ß-D-glucopyranosid z.B. wird hundertmal schneller hydrolysiert als Methyl-2-amino-2-desoxy-α- und ß-D-glucopyranosid [75]. Diese erschwerte saure Hydrolyse der Methyl- bzw. Ethylaminoglykoside führt natürlich zu längeren Reaktionszeiten und höheren Reaktionstemperaturen, welche einer Aminozuckersynthese nicht zuträglich sind.

Infolgedessen wird die Benzylgruppe als Schutzgruppe für C-1 beibehalten und eine Reduktionsmethode gesucht, die

den Erhalt des Oxiranringes und der Benzylgruppe gewährleistet.

Folgende Reduktionsmittel wurden an den Pentoseaziden getestet:

a) Raney Nickel [76]

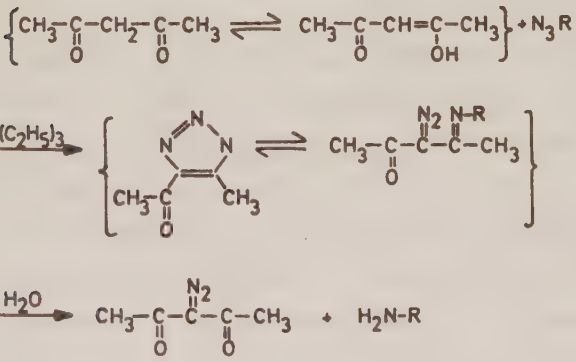
b) Pd/C/Wasserstoff [77]

c) Lithiumaluminiumhydrid [77]

d) Natriumborhydrid [77]

e) Natriumcyanoborhydrid [78] in Hexamethylphosphorsäuretriamid

f) Aza-Transfer-Reaktion [79], für die folgender Mechanismus angenommen wird:



g) H_2S in Pyridin [80]

h) Platin-IV-oxid/Wasserstoff [77].

Erst die letzte der aufgezählten Methoden führte zu zufriedenstellenden Ausbeuten der gewünschten Aminozucker. Der Katalysator (ca. 10 % des Gewichtes der eingesetzten Azidozucker) wird in wenig absolutem Methanol aufgeschlämmt

und vorhydriert. Ist die Wasserstoffaufnahme beendet, wird der Katalysator mit der methanolischen Lösung des entsprechenden Azides vermischt und die Wasserstoffaufnahme verfolgt. Durch den frei werdenden Stickstoff bleibt das Gasvolumen ca. 2 Stunden konstant und beginnt dann nach beendeter Azidreduktion langsam abzunehmen.

Zu diesem Zeitpunkt wird die Reaktion abgebrochen und das Gefäß mit Stickstoff gespült, denn der Übergang zu den unerwünschten Nebenreaktionen wie Epoxidöffnung und Abhydrieren der Benzylgruppe vollzieht sich fließend. Die Reaktionslösung wird nach dem Abfiltrieren des Katalysators eingeengt und der verbleibende Sirup über eine Fertigsäule (Lobar B, Lichrosorb Si 60) chromatographiert. Nach dem Einengen der ninhydrinpositiven Fraktion erhält man die gewünschten Aminozucker 44, 45 und 46.

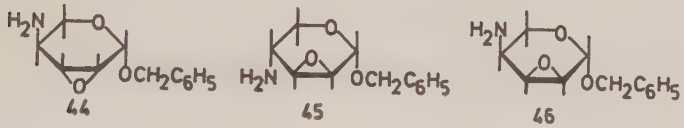


Abb. 13:zeigt ein typisches Elutionsdiagramm eines Aminozuckers.

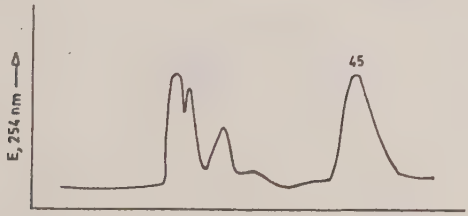


Abb. 13

14.1. Infrarotspektroskopie der Aminozucker

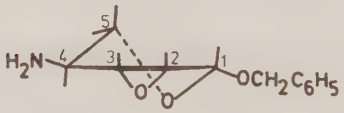
Das Infrarotspektrum der Aminozucker zeigt zwei Banden bei 3 500 - 3 300 (asymmetrische und symmetrische Valenzschwingung) und eine Bande bei 1 65o - 1 560 cm^{-1} (N-H-Deformationsschwingung).

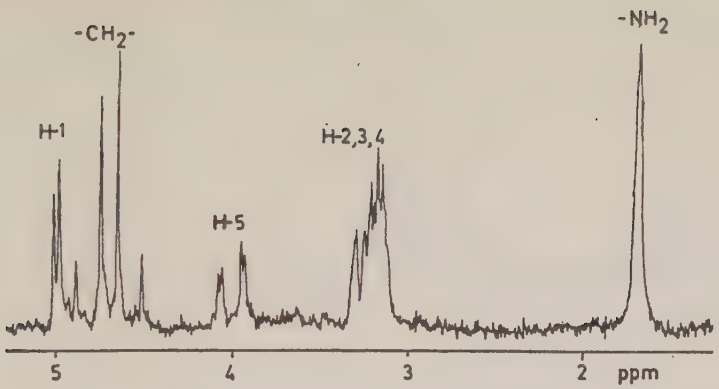
14.2. ^{1}H-NMR-Spektroskopie der Aminozucker

^{1}H-NMR-Spektrum von Benzyl-2,3-anhydro-4-amino-4-desoxy-ß-L-lyxopyranosid 44

δ(90 MHz, $CDCl_3$)

7,36	s	Phenylprotonen
5,01	d	H-1, J = 2,93
4,71	q	Benzylprotonen
4,03	q	H-5, J = 2,94 Hz; J_{gem} = 10,5 Hz
3,34	s	H-2
3,29	s	H-3
3,23	t	H-4, J = 2,93 Hz
1,76	s	NH_2-Protonen, Signal verschwindet bei D_2O-Austausch

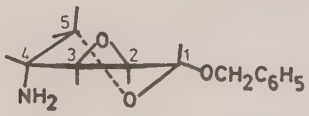


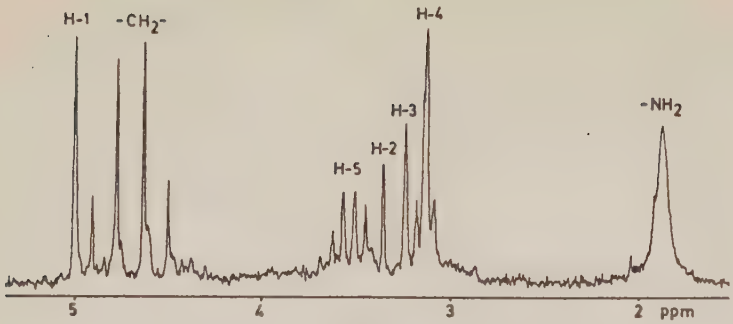


^{1}H-NMR-Spektrum von Benzyl-2,3-anhydro-4-amino-4-desoxy-α-D-lyxopyranosid 45

δ(90 MHz, $CDCl_3$)

7,36	s	Phenylprotonen
4,99	s	H-1
4,69	q	Benzylprotonen
3.54	q	H-5, J = 4,69 Hz, J_{gem} = 10,0 Hz
3,36	s	H-2
3,24	s	H-3
3,13	t	H-4, J = 4,69 Hz
1,88	s	NH_2-Protonen, Signal verschwindet bei D_2O-Austausch

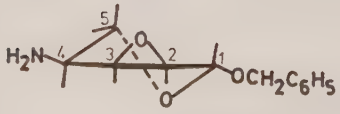


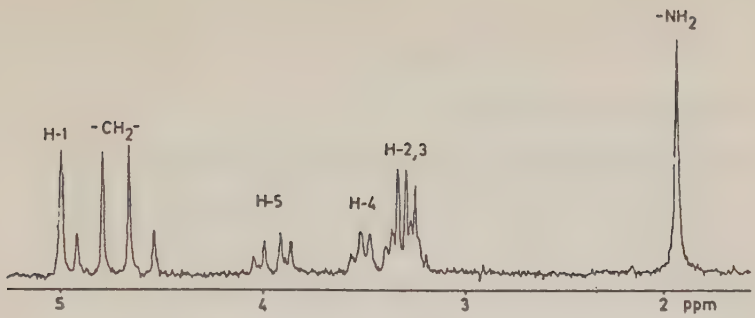


^{1}H-NMR-Spektrum von Benzyl-2,3-anhydro-4-amino-4-desoxy-ß-L-ribopyranosid 46

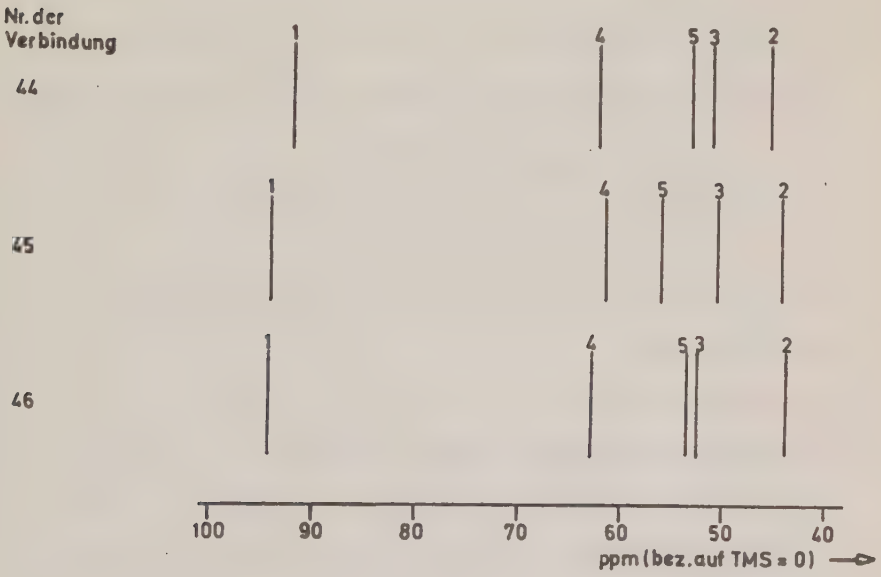
δ (90 MHz, $CDCl_3$)

7,37	s	Phenylprotonen
4,98	s	H-1
4,70	q	Benzylprotonen
3,94	q	H-5, J = 5,15,Hz, J_{gem} = 13,0 Hz
3,47	t	H-4, J = 5,15 Hz
3,23	m	H-2, H-3
1,78	s	NH_2-Protonen, Signal verschwindet bei D_2O-Austausch





14.3. ^{13}C-NMR-Strichspektren der Aminozucker



D. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Allgemeine Arbeitsverfahren

1.1. Geräte und Materialien

Folgende Geräte werden in dieser Arbeit verwendet:
Fraktionssammler LKB 7000 der Firma LKB Produkter AB, Stockholm;
CFG-Membranpumpe der Firma CFG, Heidelberg;
Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatograph, Modell 1010 B der Firma Hewlett-Packard in Verbindung mit dem Hewlett-Packard-Integrator 3380 A;
Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr.Tottoli der Firma Büchi, Schweiz;
Digitalpolarimeter OLD 5 der Firma Zeiss, Oberkochen;
IR-Spektrograph Infracord der Firma Perkin-Elmer, Überlingen.

1.2. Durchführung der spektroskopischen Bestimmungen und Analysen

Die NMR-Spektren (^{1}H, ^{13}C) wurden von Herrn Maier an den Geräten HFX 90 und WH 90 der Firma Bruker Physik AG. Karlsruhe, gemessen.

Die Massenspektren wurden von Herrn Bartholomä mit einem Massenspektrometer MAT 711 der Firma Varian, Bremen, aufgenommen.

Elementaranalysen führte Herr Wurmstich an einem Carlo Erba Elemental Analyser Mod. 1104 durch.
Den Herren sei an dieser Stelle für ihre Mühe gedankt.

1.2. Reinigung von Lösungsmitteln

- Methanol wird mit Mg-Spänen getrocknet, und über eine 50 cm Vigreux-Kolonne destilliert.
- Methylenchlorid, Chloroform sowie Essigester werden über $CaCl_2$ vorgetrocknet und über eine 50 cm Vigreux-Kolonne destilliert.
- Pyridin wird über KOH-Plätzchen 2 Stunden am Rückfluß gekocht und anschließend über eine 50 cm Vigreux-Kolonne destilliert. Das Destillat wird 6 Stunden mit Ninhydrin am Rückfluß gekocht und nochmals destilliert.

1.3. Produkttrennung

Zur Reinigung der Zwischen- und Endprodukte werden folgende Fertigsäulen der Firma E.Merck AG., Darmstadt, verwendet: Lobar (Größe A, B und C) gefüllt mit Lichrosorb Si 60 und Lobar B gefüllt mit Lichrosorb RP-8.

Die Elutionsmittel werden mit einer CFG-Membranpumpe unter einem Druck von 2 Atm. durch die Säule gepumpt.

Das Probenaufgabenventil wurde unter Mithilfe der Werkstatt des Chemischen Institutes gebaut.

1.4. Dünnschichtchromatographie

Die Dünnschichtchromatographie wird durchweg mit Kieselgelplatten (DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254) der Firma E.Merck AG., Darmstadt, in den folgenden Fließmittelsystemen durchgeführt:
Toluol/Ethanol (100:1, 100:10)
Chloroform/Methanol (99:1, 95:5, 90:10)

n-Butanol/Eisessig/Wasser (3:1:1)

Chloroform/Methanol/Benzol/Wasser (40:40:40:5)

Methylethylketon/Eisessig/Wasser (3:1:1)

1.4.1. Färbereagenzien

Die gebräuchlichsten Farbreaktionen basieren auf der reduzierenden Wirkung der freien Aldosen, der Bildung von Furanderivaten in Gegenwart von Säuren und dem oxidativen Abbau durch Perjodsäure.

Ein Reagenz, das ganz allgemein zum Nachweis von Kohlenhydraten verwendet wird, ist Orcin/Schwefelsäure[81]:

Lösung I: 1 g $FeCl_3$ in 100 ml Schwefelsäure (10 %)

Lösung II: 6 %ige Orcinlösung in Ethanol

Lösung I und II werden vor Gebrauch im Verhältnis 10 : 1 gemischt und auf die Dünnschichtplatte gesprüht. Nach 10-minütigem Erhitzen bilden sich Flecken unterschiedlicher Farbe.

Die Ninhydrin-Lösung [82, 83] wird folgendermaßen hergestellt: 300 mg Ninhydrin werden in 100 ml n-Butanol und 3 ml Eisessig gelöst. Diese Lösung wird im Kühlschrank aufbewahrt und als Sprühlösung verwendet. Die Gegenwart von Aminozuckern wird durch violette Flecken angezeigt.

Zur Detektion der Epoxide wird eine Methylrot-Lösung [84] verwendet. 5 g Natriumjodid und 0,01 g Methylrot werden in 100 ml Butanol gelöst.

Nach Besprühen wird die Platte 10 Minuten erhitzt. Gelbe Flecken auf rotem Grund zeigen die Anwesenheit des Epoxidringes an.

2. Darstellung der Benzylglykoside

2.1. Synthese von Benzyl-4,6-benzyliden-α-D-glucopyranosid

1 l Benzylalkohol, der 2 % Chlorwasserstoff enthält, wird in einem 2-Liter-Dreihalskolben unter Rühren im Ölbad auf ca. 110°C erwärmt, und portionsweise im Verlauf von 2 Stunden 150 g (0,8 Mol) gepulverte, wasserfreie D-Glucose eingetragen. Nach beendeter Zugabe wird 4 Stunden bei konstanter Temperatur gerührt, abgekühlt, mit 50 g gepulvertem Bleicarbonat neutralisiert, durch eine Kieselgurschicht abgesaugt und mit wenig Ethanol nachgewaschen. Nach dem Abdampfen von Ethanol und Wasser am Rotationsverdampfer wird mit einer Ölpumpe der Benzylalkohol entfernt.

Die sirupöse Benzyl-D-glucose wird in 22o g Benzaldehyd mit 90 g wasserfreiem Zinkchlorid in ca. 4 Stunden unter Rühren bei 70°C zur Lösung gebracht. Nach dem Abkühlen wird die Lösung in ein Gemisch aus 2 l Petrolether und 4 l Wasser eingerührt und das ausfallende körnige Produkt abgesaugt, nachgewaschen, getrocknet und aus Essigester umkristallisiert.

Diese Mischung der beiden Anomere wird direkt weiterverarbeitet.

2.2. Synthese von Benzyl-2-p-O-tosyl-4,6-benzyliden-α-D-glucopranosid

10 g (28 mMol) Benzyl-4,6-benzyliden-D-glucopyranosid,

gelöst in absolutem Pyridin, werden auf 0°C gekühlt und anschließend mit 6 g (31,4 mMol) p-Tosylchlorid versetzt. Nach 40-stündigem Stehen bei 45°C wird in Eiswasser eingerührt, die wässrige Phase abdekantiert und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Die Lösung wird mit verdünnter H_2SO_4, Wasser, $NaHCO_3$-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen. Der beim Einengen zurückbleibende Sirup wird in Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 7,5 g (53 % d.Th.; 100 % d.Lit.)

Fp.: 154 - 155°C

$[\alpha]_D^{20}$ = + 87,5° (c = 1, $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{27}H_{27}O_8S$

Molekulargewicht: 511,52

Elementaranalyse:	C	H	S
ber:	63,39	5,33	6,27
gef:	63,80	5,77	6,77

2.3. Synthese des Benzyl-2,3-bis-p-O-tosyl-4,6-benzyliden - α-D-glucopyranosid

5 g (14 mMol) Benzyl-4,6-benzyliden-D-glucopyranosid, in 20 ml Pyridin gelöst, werden mit 10 g (52 mMol) Tosylchlorid versetzt. Nach 3-tägigem Rühren bei 60°C wird die Reaktionslösung in Eiswasser eingerührt, die wässrige Phase abdekantiert und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Die Lösung wird mit verdünnter H_2SO_4, Wasser, $NaHCO_3$-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen. Der beim Ein-

engen zurückbleibende Sirup wird in Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 8,8 g (95 % d.Th., 100 % d.Lit)

Sirup

$[\alpha]_D^{20}$ = + 27° (c = 1; $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{34}H_{33}O_{10}S_2$

Molekulargewicht: 665,79

Elementaranalyse:	C	H	S
ber:	61,33	5,01	9,63
gef:	61,51	5,30	9,92

2.4. Synthese von Benzyl-α-D-xylopyranosid

100 g (0,66 Mol) D-Xylose werden in 500 ml Benzylalkohol, in dem zuvor 2 % HCl gelöst wurden, aufgenommen. Die Mischung wird auf dem Wasserbad 6 Stunden lang auf 60 - 70°C erwärmt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen.

Nach dem Verdünnen mit 1,5 l wasserfreiem Ether fällt ein farbloses kristallines Produkt aus, welches aus Ethanol auskristallisiert wird.

Ausbeute: 63 g (40 % d.Th., 100 % d.Lit.)

Fp.: 127°C

$[\alpha]_D^{20}$ = + 154° (c = 0,5 in Methanol)

Summenformel: $C_{12}H_{16}O_5$

Molekulargewicht: 240,28

Elementaranalyse:	c	H
ber:	59,98	6,73
gef:	59,62	6,74

2.5. Synthese von Benzyl-2-p-O-tosyl-α-D-xylopyranosid

Zu einer Lösung von 4,8 g (20 mMol) Benzyl-α-D-xylopyranosid in 40 ml wasserfreiem Pyridin werden bei -10°C 5,7 g (30 mMol) Tosylchlorid, gelöst in 20 ml abs. Pyridin, zugetropft. Die Reaktionsmischung bleibt 15 Stunden bei 4°C stehen. Nachdem auf dem Dünnschichtchromatogramm keine Ausgangsverbindung mehr zu sehen ist, wird auf Eis gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridphase wird mit verdünnter H_2SO_4, Wasser, $NaHCO_3$-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der beim Einengen zurückbleibende Sirup wird aus Essigester/Petrolether auskristallisiert.

Ausbeute: 2,2 g (45 % d.Th., 100 % d.Lit)

Fp.: 114°C

$[\alpha]_D^{20}$ = + 130° (c = 0,9 $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{19}H_{22}O_7S$

Molekulargewicht: 394,47

Elementaranalyse:	C	H	S
ber:	57,85	5,63	8,13
gef:	58,12	5,69	8,25

2.6. Synthese von Benzyl-α-D-arabinopyranosid

2.6.1. 2,3,4-Tribenzoyl-ß-D-arabinopyranosylbromid

10 g (66 mMol) D-Arabinose werden in 60 ml absolutem Pyridin suspendiert und im Eisbad stark gerührt, wäh-

rend 48 ml (0,38 Mol) Benzoylchlorid zutropfen. Die Temperatur soll 4°C nicht übersteigen. Nach 3,5 Stunden Rühren wird die Lösung über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Man läßt noch weitere 5 Stunden bei Raumtemperatur stehen und gießt auf Eis/Methylenchlorid. Die organische Phase wird 2 mal mit eiskalter $NaHCO_3$-Lösung und 2 mal mit Eiswasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 engt man im Vakuum ein und erhält 40 g eines Sirups. Dieser wird in 40 ml Methylenchlorid mit 74 ml HBr/Eisessig (32 %) versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Die Reaktionslösung wird mit 100 ml Methylenchlorid verdünnt und auf Eis gegossen. Die organische Phase wird mit Eiswasser und eiskalter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, getrocknet, mit Aktivkohle entfärbt und im Vakuum eingeengt. Der Sirup wird in trockenem Ether aufgenommen und unter Zugabe von Petrolether auskristallisiert.

Ausbeute: 31 g (92 % d.Th., 100 % d.Lit.)

Fp.: 147 - 148°C

$[\alpha]_D^{20} = -357^\circ$ (c = 1 in $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{26}H_{21}O_7Br$

Molekulargewicht: 525,47

Elementaranalyse:	C	H	Br
ber:	59,42	4,04	15,22
gef:	59,52	4,35	14,49

2.6.2. Benzyl-2,3,4-Tribenzoyl-ß-D-arabinopyranosid

18 g (34,3 mMol) 2,3,4-Tribenzoyl-ß-D-arabinopyranosyl-

bromid werden in 180 ml reinem Benzylalkohol bei 40 - 50°C gelöst und bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach 3 Tagen kristallisieren farblose Nadeln, die abgesaugt und mit Ether gewaschen werden. Die Mutterlauge wird im Vakuum konzentriert, wobei nochmals farblose Kristalle ausfallen. Die vereinigten Kristallisate werden aus heißem Ethanol auskristallisiert.

Ausbeute: 146°C

$[\alpha]_D^{20} = -143^\circ$ (c = 1 in $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{33}H_{28}O_8$

Molekulargewicht: 552,61

Elementaranalyse:	C	H
ber:	71,72	5,12
gef:	71,49	5,32

2.6.3. Benzyl-α-D-arabinopyranosid

8,8 g (16,5 mMol) Tribenzoat werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst und mit absolutem Methanol/Natriummethanolat (200 mg Na) versetzt. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wird mit einem Ionenaustauscher neutralisiert. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und der Sirup aus Ethanol auskristallisiert.

Ausbeute: 3,3 g (83 % d.Th., 100 % d.Lit.)

Fp.: 140°C

$[\alpha]_D^{20} = 12^\circ$ (c = 0,1 in H_2O)

Summenformel: $C_{12}H_{16}O_5$

Molekulargewicht: 240,23

Elementaranalyse:	C	H
ber:	59,98	6,73
gef:	59,74	6,65

2.6.4. Benzyl-3,4-O-isopropyliden-2-O-p-tosyl-α-D-arabinopyranosid

6 g Benzyl-α-D-arabinopyranosid (25 mMol) werden in 2,2-Dimethoxypropan (20 ml) und in Aceton (20 ml) gelöst, mit 0,2 g p-Toluolsulfonsäure versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die klare Lösung wird mit Kaliumcarbonat neutralisiert, abfiltriert und das Filtrat zum Sirup eingeengt. 3o ml absolutes Pyridin und 6 g p-Tosylchlorid (1,25 Äqu.) werden hinzugefügt. Nach 3 Stunden bei 50° C werden 5 ml Eiswasser zu der gekühlten Lösung gegeben, um das überschüssige Tosylchlorid zu zerstören. Die Lösung wird nach weiteren 10 Minuten auf Eis gegossen, der wasserunlösliche Niederschlag abfiltriert und aus wässrigem Ethanol auskristallisiert.

Ausbeute: 9 g (83 % d.Th., 100 % d.Lit.)

Fp.: 82°C

$[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$ (c = 1 in $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{22}H_{26}O_7S$

Molekulargewicht: 402,48

Elementaranalyse:	C	H
ber:	65,65	6,52
gef:	65,48	6,39

2.8. Synthese von Ethyl-2,3-didesoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid

2.8.1. Synthese von Triacetylglucal

55 g (0,28 Mol) D-Glucosehydrat werden bei 30-40° C im Verlauf einer Stunde in ein Gemisch von 200 ml Acetanhydrid und 1 ml 70%ige Perchlorsäure eingerührt. Unter weiterem Rühren gibt man 15 g roten Phosphor zu, tropft 29 ml Brom unter Eis-/Kochsalzkühlung(Reaktionstemperatur nicht über 20°C) in die Reaktionslösung ein und läßt danach im Verlauf von 30 Minuten 15 ml Wasser zutropfen. Das Gemisch wird nach dreistündigem Stehen bei Raumtemperatur filtriert und der Rückstand mit wenig Eisessig nachgewaschen. Die Lösung enthält die entstandene Acetobromglucose.

Inzwischen werden zu einer Lösung von 200 g wasserhaltigem Natriumacetat, in 290 ml Wasser und 200 ml Eisessig gelöst, unter Eis-/Kochsalzkühlung, 110 g Zinkstaub und eine Lösung von 11 g $CuSO_4 \cdot 5\ H_2O$ in 40 ml Wasser zugegeben. Sobald die Lösung nicht mehr blau ist, läßt man die Acetobromglucose (obige Lösung) unter Eis-/Kochsalzkühlung (Reaktionstemperatur nicht über 0°C, besser -10°C) im Verlauf von einer Stunde unter starkem Rühren eintropfen und rührt 3 Stunden bei 0°C weiter. Man filtriert die Mischung durch große Faltenfilter und wäscht mit 50%iger Essigsäure nach. Die vereinigten Filtrate werden mit 500 ml Eiswasser versetzt und 5 mal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Die Lösung wird nach dem Waschen mit Eiswasser, eiskalter $NaHCO_3$-

Lösung und nochmals mit Eiswasser, getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Mit 50 ml absolutem Benzol werden Wasserreste azeotrop entfernt. Der verbleibende Sirup wird in 75 ml Ether aufgenommen und unter Zugabe von Petrolether auskristallisiert.

Ausbeute: 55 g (72 % d.Th.)

Fp.: 55°C

$[\alpha]_D^{20} = -24^\circ$ (c = 1 in $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{12}H_{16}O_7$

Molekulargewicht: 272,28

Elementaranalyse:	C	H
berP	52,93	5,94
gef.	52,85	5,94

2.8.2. Umlagerung zum Ethyl-2,3-didesoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosid

Zu 5 g (18 mMol) Triacetylglucal, gelöst in 20 ml Benzol und 1,8 ml Ethanol, wird 1 ml Bortrifluoridetherat gegeben. Nach 30 Minuten färbt sich die Lösung leicht violett. Die Lösung wird mit wasserfreiem Natriumcarbonat neutralisiert, filtriert und eingeengt. Umkristallisieren in Ethanol ergibt farblose Nadeln.

Ausbeute: 3,3 g (70 % d.Th.)

Fp.: 79°C

$[\alpha]_D^{20} = +107^\circ$ (c = 1 in $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{12}H_{18}O_6$

Molekulargewicht: 258,30

Elementaranalyse:	C	H
ber:	55,8o	7,04
gef:	55,74	6,80

2.9. Synthese des Ethyl-2,3-didesoxy-ß-D-threo-hex-2-enopyranosid

2.9.1. Synthese von Triacetylgalactal

55 g (0,3 mMol) D-Galactose werden bei 30-40° C im Verlauf einer Stunde in ein Gemisch von 200 ml Acetanhydrid und 1 ml 70%ige Perchlorsäure eingerührt. Unter weiterem Rühren gibt man 16,5 g roten Phosphor zu und tropft 31 ml Brom unter Eis-/Kochsalzkühlung zu (Reaktionstemperatur nicht über 20°C) und läßt danach im Verlauf von 30 Minuten 15 ml Wasser zutropfen. Das Gemisch wird nach dreistündigem Stehen bei Raumtemperatur filtriert und der Rückstand mit wenig Eisessig nachgewaschen. Die Lösung enthält die entstandene Acetobromgalactose.

Inzwischen werden zu einer Lösung von 200 g wasserhaltigem Natriumacetat, in 290 ml Wasser und 200 ml Eisessig gelöst, unter Eis-/Kochsalzkühlung, 110 g Zinkstaub und eine Lösung von 11 g $CuSO_4.5\ H_2O$ in 40 ml Wasser zugegeben. Sobald die Lösung nicht mehr blau ist, läßt man die Acetobromgalactose (obige Lösung) unter Eis-/Kochsalzkühlung (Reaktionstemperatur nicht über 0°C, besser -10°C) im Verlauf von einer Stunde unter starkem Rühren eintropfen und rührt 3 Stunden bei 0°C weiter. Man filtriert die Mischung durch große Faltenfilter und wäscht mit 50%iger Essigsäure nach.

Die vereinigten Filtrate werden mit 500 ml Eiswasser versetzt und 5 mal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Die Lösung wird nach dem Waschen mit Eiswasser, eiskalter $NaHCO_3$-Lösung und nochmals mit Eiswasser, getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Mit 50 ml Benzol werden Wasserreste azeotrop entfernt. Der verbleibende Sirup wird chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 56 g (69 % d.Th.)

Sirup

$[\alpha]_D^{20} = 0^o$ (c = 1 in Ethanol)

Summenformel: $C_{12}H_{16}O_7$

Molekulargewicht: 272,28

Elementaranalyse:	C	H
ber:	52,93	5,94
gef:	52,69	5,43

2.9.2. Versuch zur Umlagerung des Triacetylgalactals in Ethyl-2,3-didesoxy-ß-D-threo-hex-2-enopyranosid

Zu 5 g (18 mMol) Triacetylgalactal, gelöst in 20 ml Benzol und 1,8 ml Ethanol, wird 1 ml Bortrifluoridetherat gegeben. Die Lösung färbt sich bereits nach 15 Minuten dunkelbraun. Nach dem Neutralisieren mit wasserfreiem Natriumcarbonat wird filtriert und die Lösung dünnschichtchromatographisch untersucht. Da mehr als 5 Reaktionsprodukte zu erkennen sind, wird die Reaktion nochmals bei 0^oC durchgeführt. Dies erbrachte jedoch keine entscheidende Verbesserung des Reaktionsverlaufs.

3. Einführung der Oxirangruppierung in die Modellsubstanzen

3.1. Benzyl-2,3-anhydro-α-D-lyxopyranosid

Methode A (Benzyl-3,4-anhydro-α-D-arabinopyranosid als Nebenprodukt):

10 g (25,4 mMol) Benzyl-2-p-O-tosyl-α-D-xylopyranosid werden in 100 ml absolutem Methanol gelöst und mit der äquimolaren Menge Natriummethylat versetzt. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur war kein Tosylat mehr vorhanden (Dünnschichtchromatogramm). Die Lösung wird mit einem Ionenaustauscher neutralisiert und bis zur Trockene eingeengt. Das Produktgemisch (2 verschiedene Epoxide) wird mit Essigester extrahiert und auf einer Kieselgelsäule mit Essigester/Petrolether (1:1) als Eluens getrennt. Umkristallisation erfolgt in Ether/Petrolether.

Ausbeute (Lyxopyranosid): 2,6 g (46 % d.Th.)

Fp.: 65°C

$[\alpha]_D^{20} = 106^\circ$ (c = 1 in $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{12}H_{14}O_4$

Molekulargewicht: 222,26

Elementaranalyse:	C	H
ber:	64,84	6,36
gef:	64,50	6,30

Ausbeute (Arabinopyranosid): 2,2 g (39 % d.Th.)

Fp.: 59°C

$[\alpha]_D^{20} = 99,3$ (c = 1 in $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{12}H_{14}O_4$

Molekulargewicht: 222,26

Elementaranalyse:	C	H
ber:	64,84	6,36
gef:	64,22	6,25

Methode B (Vermeiden der Epoxidwanderung):

10 g (25,4 mMol) Benzyl-2-p-O-tosyl-α-D-xylopyranosid werden in 100 ml absolutem Methanol gelöst und mit 0,9 Äquivalenten Natriummethylat versetzt. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur war zwar noch Tosylat vorhanden, aber die Epoxidwanderung wurde vermieden. Der gesuchte Anhydrozucker läßt sich aus dieser Reaktionsmischung in hoher Reinheit mittels n-Hexan im Soxhlet-Extraktor abtrennen. Zeitraubende und aufwendige chromatographische Reinigung wird durch dieses Verfahren umgangen.

Ausbeute: 4,9 g (88 % d.Th.)

Fp.: 65°C

$[\alpha]_D^{20} = 106^\circ$ (c = 1 in $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{12}H_{14}O_4$

Molekulargewicht: 222,26

Elementaranalyse:	C	H
ber:	64,84	6,36
gef:	64,73	6,22

3.2. Benzyl-2,3-anhydro-α-D-ribopyranosid

2 g Benzyl-2-p-O-tosyl-α-D-arabinopyranosid werden in 25 ml absolutem Methanol/Natriummethanolat (0,3 g Na ≙ 2,5 Äqu.) gelöst und 30 Minuten lang auf 50° C erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit Dowex 50 WX 8 (H^+-Form) neutralisiert. Das Lösungsmittel wird vollständig entfernt und der Rückstand 3 mal mit je 25 ml Essigester extrahiert. Beim Einengen der vereinigten Extrakte kristallisiert Benzyl-2,3-anhydro-α-D-ribopyranosid aus.

Ausbeute: 1 g (89 % d.Th., 100 % d.Lit.)

Fp.: 95°C

$[\alpha]_D^{20}$ = 200° (c = 1 in Essigester)

Summenformel: $C_{12}H_{14}O_4$

Molekulargewicht: 222,26

Elementaranalyse:	C	H
ber:	64,84	6,36
gef:	64,78	6,25

3.3. Benzyl-2,3-anhydro-ß-L-ribopyranosid

2 g (5,2 mMol) Benzyl-2-O-p-tosyl-ß-L-arabinopyranosid werden in 25 ml absolutem Methanol, welches 0,3 g Na (2,5 Äqu.) enthält, gelöst und 30 Minuten lang auf 50°C erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit Dowex 50 WX 8 (H^+-Form) neutralisiert. Das Lösungsmittel wird vollständig entfernt und der Rückstand 3 mal mit je 25 ml Essigester extrahiert. Beim Einengen der vereinigten Extrakte kristallisiert das Anhydroribosid aus.

Ausbeute: 1,1 g (93 % d.Th.)

Fp.: 77°C

$[\alpha]_D^{20}$ = -19° (c = 1 in Essigester

Summenformel: $C_{12}H_{14}O_4$

Molekulargewicht: 222,26

Elementaranalyse:	C	H
ber:	64,84	6,36
gef:	64,83	6,28

3.4. Benzyl-2,3-anhydro-α-D-mannopyranosid

7,5 g (14,6 mMol) Benzyl-2-p-tosyl-4,6-benzyliden-α-D-glucopyranosid werden mit einer äquivalenten Menge Natriummethylat in absolutem Methanol gelöst und bei Raumtemperatur 10 Stunden stehen gelassen. Nach der vollständigen Umsetzung (Dünnschichtchromatogramm) wird mit Ionenaustauscher neutralisiert, eingeengt und aus Ethanol auskristallisiert. Durch Kochen mit einem Gemisch aus 20 ml Methanol und 20 ml 0,005 m H_2SO_4 wird die Substanz wieder in Lösung gebracht. Jetzt wird mit $BaCO_3$ neutralisiert, filtriert und eingeengt. Umkristallisieren erfolgt in Ether unter Zugabe von Petrolether.

Ausbeute: 2,4 g (64 % d.Th.)

Fp.: 71°C

$[\alpha]_D^{20}$ = 89° (c = 1 in Ethanol)

Summenformel: $C_{13}H_{16}O_5$

Molekulargewicht: 252,29

Elementaranalyse:	C	H
ber:	61,89	6,41
gef:	62,69	6,42

3.5. Benzyl-2,3-anhydro-α-D-allopyranosid

8 g (12 mMol) Benzyl-2,3- bis p-O-tosyl-4,6-benzyliden-α-D-glucopyranosid werden mit einem leichten Überschuß (26 mMol) Natriummethylat in Methanol gelöst und bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach 48 Stunden ist das Ditosylat verbraucht. Man neutralisiert mit Ionenaustauscher, engt ein und kristallisiert in Ethanol um. Durch Kochen mit einem Gemisch aus 20 ml Methanol und 2o ml 0,oo5 m H_2SO_4 wird die Substanz wieder in Lösung gebracht. Jetzt wird mit $BaCO_3$ neutralisiert, filtriert und eingeengt. Umkristallisieren erfolgt in Ether unter Zugabe von Petrolether.

Ausbeute: 2 g (54 % d.Th.)

Fp.: 1o6 - 1o8°C

$[\alpha]_D^{20}$ = 128° (c = 1 in Ethanol)

Summenformel: $C_{13}H_{16}O_5$

Molekulargewicht: 252,29

Elementaranalyse:	C	H
ber:	61,89	6,41
gef:	61,64	6,29

4. Blockierung der C-6-Hydroxylgruppe der Anhydrohexosen

4.1. Benzyl-2,3-anhydro-6-p-nitrobenzoyl-α-D-mannopyranosid

2,3 g (9,1 mMol) Benzyl-2,3-anhydro-mannopyranosid werden in 50 ml absolutem Pyridin gelöst und bei 0°C mit 1,7 g (10 mMol) p-Nitrobenzoylchlorid versetzt. Nach 5-stündigem Stehen bei

Raumtemperatur ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Die Reaktionslösung wird auf Eis gegossen und der körnige Niederschlag abgesaugt, gewaschen und aus Essigester auskristallisiert.

Ausbeute: 2,3 g (62 % d.Th.)

Fp.: 194°C

$[\alpha]_D^{20} = 128{,}5^\circ$ (c = 1 in $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{20}H_{19}O_8N$)

Molekulargewicht: 4o1,4o

Elementaranalyse:	C	H	N
ber:	59,84	4,78	3,49
gef:	57,93	4,24	3,48

4.2. Benzyl-2,3-anhydro-6-p-nitrobenzoyl-α-D-allopyranosid

2,2 g (8,7 mMol) Benzyl-2,3-anhydro-allopyranosid werden in 50 ml absolutem Pyridin gelöst und bei 0°C mit 1,7 g (10 mMol) p-Nitrobenzoylchlorid versetzt. Nach 24-stündigem Stehen bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wird auf Eis gegossen. Die gelbliche zähe Masse wird mit verdünnter H_2SO_4, Wasser, $NaHCO_3$-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter Zugabe von Petrolether auskristallisiert.

Ausbeute: 1,9 g (51 % d.Th.)

Fp.: 145°C

$[\alpha]_D^{20} = 6+{,}4^\circ$ (c = 1,1 in $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{20}H_{19}O_8N$

Molekulargewicht: 401,40

Elementaranalyse:	C	H	N
ber:	59,84	4,78	3,49
gef:	59,98	4,69	3,21

5. Synthese der Triflate

5.1. Synthese des Trifluormethansulfonsäureanhydrids

11,5 g (6,8 ml) Trifluormethansulfonsäure werden mit 6 g Phosphorpentoxid 2 Stunden stehen gelassen. Anschließend wird das entstandene Anhydrid abdestilliert und nochmals über P_2O_5 destilliert.

Kp.: 79-81° C

5.2. Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl-α-D-ribopyranosid

222 mg (1 mMol) Benzyl-2,3-anhydro-α-D-ribopyranosid in 5 ml absolutem Methylenchlorid mit 0,1 ml absolutem Pyridin werden bei 0°C mit 0,16 ml (1 mMol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid (gelöst in 5 ml absolutem Methylenchlorid) tropfenweise versetzt. Nach 20 Minuten Rühren bei 0°C wird die Reaktionslösung auf Eis gegossen, 100 ml Methylenchlorid zugegeben, mit verdünnter Salzsäure, Wasser, $NaHCO_3$-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Aus Ethanol kristallisieren farblose Nadeln.

Ausbeute: 300 mg (91 % d.Th.)

Fp.: 66°C

$[\alpha]_D^{20} = 133°$ (c = 1 in $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{13}H_{13}O_6SF_3$

Molekulargewicht: 354,29

Elementaranalyse:	C	H	S
ber:	44,07	3,71	9,05
gef:	43,77	3,68	9,01

5.3. Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl-ß-L-ribopyranosid

222 mg (1 mMol) Benzyl-2,3-anhydro-ß-L-ribopyranosid, in 5 ml absolutem Methylenchlorid mit 0,1 ml abs.Pyridin gelöst, werden bei 0°C mit 0,16 ml (1 mMol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid (gelöst in 5 ml abs.Methylenchlorid) tropfenweise versetzt. Nach einstündigem Rühren bei 0°C wird die Reaktionsmischung auf Eis gegossen, 100 ml Methylenchlorid zugegeben, mit verdünnter Salzsäure, Wasser, $NaHCO_3$-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Umkristallisieren erfolgt in Ethanol.

Ausbeute: 290 mg (88 % d.Th.)

Fp.: 83°C

$[\alpha]_D^{20} = 17^\circ$ (c = 1 in $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{13}H_{13}O_6SF_3$

Molekulargewicht: 354,29

Elementaranalyse:	C	H	S
ber:	44,07	3,71	9,05
gef:	43,75	3,68	9,35

5.4. Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl-α-D-lyxopyranosid

222 mg (1 mMol) Benzyl-2,3-anhydro-α-D-lyxopyranosid in 5 ml abs.Methylenchlorid mit 0,1 ml abs. Pyridin, werden bei 0°C mit 0,16 ml (1 mMol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid (gelöst in 5 ml abs.Methylenchlorid) tropfenweise versetzt. Nach 1 Stunde Rühren bei 0°C wird die Reaktionslösung auf Eis gegossen, 100 ml Methylenchlorid zugegeben, mit verdünnter Salzsäure, Wasser, $NaHCO_3$-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Aus Ethanol kristallisieren farblose Nadeln.

Ausbeute: 297 mg (90 % d.Th.)

Fp.: 32°C

$[\alpha]_D^{20}$ = 72,2° (c = 0,8 in $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{13}H_{13}O_6SF_3$

Molekulargewicht: 354,29

Elementaranalyse:	C	H	S
ber:	44,07	3,71	9,05
gef:	43,10	3,53	9,78

5.5. Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl-6-p-nitrobenzoyl-α-D-mannopyranosid

100 mg (0,25 mMol) Benzyl-2,3-anhydro-6-p-nitrobenzoyl-α-D-mannopyranosid, gelöst in 2 ml abs.Methylenchlorid mit 0,05 ml abs.Pyridin, werden bei 0°C mit 0,08 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid (gelöst in 2 ml abs.Methylenchlorid) tropfenweise versetzt. Nach einstündigem Rühren

bei 0°C wird die Reaktionslösung auf Eis gegossen, 50 ml Methylenchlorid zugegeben, mit verdünnter Salzsäure, Wasser, $NaHOO_3$-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Umkristallisieren erfolgt in Ethanol.

Ausbeute: 100 mg (75 % d.Th.)

Fp.: 106 - 108°C

$[\alpha]_D^{20} = 119°$ (c = 0,74 in $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{21}H_{18}NO_{10}SF_3$

Molekulargewicht: 533,43

Elementaranalyse:	C	H	N	S
ber:	47,28	3,41	2,63	6,01
gef:	48,41	3,56	3,32	5,79

5.6. Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl-6-p-nitrobenzoyl-α-D-allopyranosid

100 mg (0,25 mMol) Benzyl-2,3-anhydro-6-p-nitrobenzoyl-α-D-allopyranosid gelöst in 2 ml abs.Methylenchlorid mit 0,05 ml abs.Pyridin, werden bei 0°C mit 0,08 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid (gelöst in 2 ml abs.Methylenchlorid) tropfenweise versetzt. Nach einstündigem Rühren bei 0°C wird die Reaktionslösung auf Eis gegossen, 50 ml Methylenchlorid)zugegeben, mit verdünnter Salzsäure, Wasser, $NaHCO_3$-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Umkristallisieren erfolgt in Ethanol.

Ausbeute: 110 mg (83 % d.Th.)

Sirup

$[\alpha]_D^{20} = 87,3^\circ$ (c = 0,9 in $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{21}H_{18}NO_{10}SF_3$

Molekulargewicht: 533,43

Elementaranalyse:	C	H	N	S
ber:	47,28	3,41	2,63	6,01
gef:	46,30	3,40	2,56	5,93

6. Synthese der Azidozucker

6.1. Benzyl-2,3-anhydro-4-azido-4-desoxy-ß-L-lyxopyranosid

708 mg (2 mMol) Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl-α-D-ribopyranosid werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst und auf -40°C gekühlt. Nach der Zugabe eines Überschusses Natriumazid läßt man unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen. Anschließend wird die Reaktionslösung in 200 ml Essigester aufgenommen und mehrmals mit Wasser gewaschen. Beim Einengen bleibt ein Sirup zurück, der über Kieselgel (Lobar B, Si 60, Merck) chromatographiert wird. Als Eluens dient ein Gemisch aus Chloroform und n-Hexan (50:50). Das Umkristallisieren erfolgt in n-Hexan.

Ausbeute: 225 mg (91 % d.Th.)

Fp.: 48 - 49°C

$[\alpha]_D^{20} = 100^\circ$ (c = 0,94 in $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{12}H_{13}N_3O_3$

Molekulargewicht: 247,28

Elementaranalyse:	C	H	N
ber:	58,28	5,31	17,00
gef:	58,50	5,13	16,29

6.2. Benzyl-2,3-anhydro-4-azido-4-desoxy-α-D-lyxopyranosid

354 mg (1 mMol) benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl-ß-L-ribopyranosid werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und auf -40°C gekühlt. Nach der Zugabe eines Überschusses Natriumazid läßt man unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen. Anschließend wird die Reaktionslösung in 200 ml Essigester aufgenommen und mehrmals mit Wasser gewaschen. Beim Einengen bleibt ein Sirup zurück, der über Kieselgel (Lobar B, Si 60, Merck) mit Chloroform/n-Hexan (50:50) chromatographiert wird.

Ausbeute: 210 mg (85 % d.Th.)

Sirup

$[\alpha]_D^{20} = 123^\circ$ (c = 0,14 in $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{12}H_{13}N_3O_3$

Molekulargewicht: 247,28

Elementaranalyse:	C	H	N
ber:	58,28	5,31	17,00
gef:	58,94	5,44	17,15

6.3. Benzyl-2,3-anhydro-4-azido-4-desoxy-ß-L-ribopyranosid

354 mg (1 mMol) Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl-α-D-lyxopyranosid werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und auf -40°C gekühlt. Nach der Zugabe eines Überschusses Natriumazid läßt man unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen. Anschließend wird die Reaktionslösung in 200 ml Essigester aufgenommen und mehrmals mit Wasser gewaschen. Beim Einengen bleibtein Sirup zurück, der über Kieselgel (Lobar B, Si 60, Merck) mit Chloroform/n-Hexan (50:50) chromatographiert wird.

Ausbeute: 198 mg (80 % d.Th.)

Fp.: 51°C

$[\alpha]_D^{20}$ = 16° (c = 1 in $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{12}H_{13}N_3O_3$

Molekulargewicht: 247,28

Elementaranalyse:	C	H	N
ber:	58,28	5,31	17,00
gef:	58,29	6,14	16,68

7. Synthese der Aminozucker

7.1. Benzyl-2,3-anhydro-4-amino-4-desoxy-ß-L-lyxopyranosid

2oo mg (0,8 mMol) Benzyl-2,3-anhydro-4-azido-4-desoxy-ß-L-lyxopyranosid werden in 20 ml absolutem Methanol gelöst. 20 mg Platin-IV-oxid werden in absolutem Methanol aufgeschlämmt, vorhydriert und zu der obigen Lösung gegeben. Nach 2 Stunden Schütteln mit Wasserstoff ist die Azidgruppe

reduziert. Es wird vom Katalysator abfiltriert, eingeengt und über Kieselgel (Lobar B, Si 60, Merck) mit Chloroform/Methanol (98:2) chromatographiert. Umkristallisieren erfolgt in Essigester.

Ausbeute: 140 mg (79 % d.Th.)

Fp.: 37°C

$[\alpha]_D^{20} = 104{,}8^\circ$ (c = 0,9 in $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{12}H_{15}NO_3$

Molekulargewicht: 221,28

Elementaranalyse:	C	H	N
ber:	65,13	6,85	6,33
gef:	64,37	6,21	6,03

7.2. Benzyl-2,3-anhydro-4-amino-4-desoxy-α-D-lyxopyranosid

200 mg (0,8 mMol) Benzyl-2,3-anhydro-4-azido-4-desoxy-α-D-lyxopyranosid werden in 20 ml absolutem Methanol gelöst. 20 mg Platin-IV-oxid werden in absolutem Methanol aufgeschlämmt, vorhydriert und zu der obigen Azidozuckerlösung gegeben. Nach 2 Stunden Schütteln mit Wasserstoff ist die Azidgruppe reduziert. Es wird vom Katalysator abfiltriert, eingeengt und über Kieselgel (Lobar B, Si 60, Merck) mit Chloroform/Methanol (98:2) chromatographiert. Umkristallisieren erfolgt in Essigester.

Ausbeute: 110 mg (62 % d.Th.)

Fp.: 48°C

$[\alpha]_D^{20} = 91^\circ$ (c = 1 in $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{12}H_{15}NO_3$

Molekulargewicht: 221,28

Elementaranalyse:	C	H	N
ber:	65,13	6,85	6,33
gef:	64,39	7,04	6,15

7.3. Benzyl-2,3-anhydro-4-amino-4-desoxy-ß-L-ribopyranosid

200 mg (0,8 mMol) Benzyl-2,3-anhydro-4-azido-4-desoxy-ß-L-ribopyranosid werden in 20 ml absolutem Methanol gelöst. 20 mg Platin-IV-oxid werden in absolutem Methanol aufgeschlämmt, vorhydriert und zu der obigen Azidozuckerlösung gegeben. Während bei den beiden vorangehenden Azidozuckern das Ende der Azidreduktion durch die einsetzende Volumenabnahme klar erkennbar ist,zeigt sich bei diesem Azidozucker nach 3 Stunden ein fließender Übergang in der Volumenänderung. Die Lösung wird vom Katalysator abfiltriert, eingeengt und über Kieselgel (Lobar B, Si 60, Merck) mit Chloroform/Methanol (98:2) chromatographiert. Umkristallisieren erfolgt in Essigester.

Ausbeute: 106 mg (60 % d.Th.)

Fp.: 55°C

$[\alpha]_D^{20}$ = 54,4 (c = 3 in $CHCl_3$)

Summenformel: $C_{12}H_{15}NO_3$

Molekulargewicht: 221,28

Elementaranalyse:	C	H	N
ber:	65,13	6,851	6,33
gef:	65,82	7,28	6,39

E ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit werden neue Synthesen von biologisch wichtigen Aminozuckern, sowie die chromatographische Trennung verschiedener Zwischen- und Endprodukte beschrieben. Die bis heute bekannten, unbefriedigenden Synthesen von 4-Aminozuckern werden durch die neu entwickelten Darstellungsmethoden unter milden Reaktionsbedingungen entscheidend verbessert. Für diese hier entwickelten Synthesen sind folgende Voraussetzungen entscheidend:

1. Die Nachbarschaft eines Oxiranringes erhöht die Reaktivität an einem benachbarten Ringkohlenstoffatom. Der Übergangszustand wird stabilisiert durch sp^2-Hybridisierungsanteile der Kohlenstoffatome im Oxiranring.
2. Die Ladungsverteilung (Dipolmomente) im Oxiranring trägt ebenfalls zur Erleichterung der S_N-Reaktion bei.
3. Die Triflylgruppe erweist sich für die Kohlenhydratchemie als hervorragend geeignete Abgangsgruppe, da sie unter mildesten Bedingungen stereospezifisch ausgetauscht werden kann.
4. Bei der Synthese der als Modellsubstanzen dienenden Epoxizucker gelingt es, die Herstellung einer Vorstufe des Prumycins (ein Aminozucker der in der Agrochemie als Fungizid dient) zu optimieren.
5. Die Darstellung der Triflate und die Austauschreaktion zu den Azidozuckern wird beschrieben.
6. Mittels HPLC wird der Umsatz der Triflate zu den Aziden quantitativ verfolgt und mit dem Umsatz der entsprechenden Tosylate verglichen.

7. Nach der chromatographischen Reinigung der Zwischenprodukte erweist sich die Reduktion der Azidozucker mit Platin-IV-oxid und Wasserstoff zur Darstellung von Aminozuckern als ideale Methode, da weder die Benzylschutzgruppe noch der Oxiranring angegriffen werden.

F LITERATURVERZEICHNIS

1) W.N.Haworth, W.H.G.Lake und S.Peat, J.Chem.Soc.1939, 271

2) P.A.Levene und F.B.La Forge, J.Biol.Chem.18, 123 (1914)

3) S.P.James, F.Smith, M.Stacey und L.F.Wiggins, Nature 156, 308 (1945)

4) F.A.Kuehl, E.H.Flynn, F.W.Holly, R.Mozingo und K.Folkers, J.Amer.Chem.Soc. 68, 536 (1946)

5) R.D.Guthrie u.D.Murphy, Chem. and Ind. 1962, 1473

6) A.J.Dick u.J.K.N.Jones, Canad.J.Chem.44, 79 (1966)

7) R.J.Ferrier, Adv.Carbohydr.Chem.24, 265 (1969)

8) A.Rosowsky in A.Weissberger: Heterocyclic Compounds with Three- and Four-Membered Rings, Teil 1, Seite 1, Interscience Publishers, New York, 1964

9) J.B.Hendrickson, D.D.Sternbach und K.W.Bair, Acc.Chem. Res.10, 306 (1978)

10) R.Ranganathan, Tetrahedron Lett. 1977, 1291

11) R.D.Marshall, Nature 199, 998 (1963)

12) E.Fischer, Chem.Ber. 28, 1151 (1895)

13) W.M.zu Reckendorf, U.Kamprath-Scholz, E.Bischof und N.Wassiliadou-Micheli, Chem.Ber.108, 3397 (1975)

14) L.Zervas, Chem.Ber.64, 2289 (1931)

15) H.G.Fletcher, Jr. in Methods in Carbohydrate Chemistry Band 2, Seite 307, Academic Press, New York

16) N.Friedman, S.Cohen und E.D.Bergmann, Israel J.Chem. 8, 663, (1970)

17) R.C.Chalk und D.H.Ball, Carbohydr.Res.28, 313 (1973)

18) E.Fischer und L.Beensch, Chem.Ber.27, 2478 (1894)

19) H.G.Fletcher, Jr. und C.S.Hudson, J.Amer.Chem.Soc.72, 4172 (1950)

20) J.G.Buchanan, D.M.Clode und N.Vethaviyasar, J.Chem. Soc. Perkin I 1449 (1976)

21) H.G.Fletcher, Carbohydr.Res.4, 262 (1967)

22) M.Bergmann, Liebigs Ann.Chem.434, 79 (1923)

23) R.J.Ferrier und N.Prasad,J.Chem.Soc.(C), 570 (1969)

24) F.Johnson und S.K.Malhotra, J.Amer.Chem.Soc.87, 5513 (1965)

25) N.Vethaviyasar, Doktorarbeit an der University of London, 1971

26) A.D.Walsh, Trans.Faraday Soc.45, 179 (1949)

27) R.D.Campbell und N.H.Cromwell, J.Amer.Chem.Soc.79, 3456 (1957)

28) G.L.Cunningham, Jr., A.W.Boyd, R.G.Myers, W.D.Gwinn und W.I.Le Van, J.Chem.Phys.19, 676 (1951)

29) H.H.Jaffé, Z.Elektrochem. 59, 823 (1955)

30) S.J.Angyal und P.T.Gilman, J.Chem.Soc. 3691 (1957)

31) J.G.Buchanan und R.Fletcher, J.Chem.Soc.(C) 1926 (1966)

32) J.Staněk, Jr. und M.Černy, Synthesis 698 (1972)

33) S.J.Angyal, V.Bender und J.H.Curtin, J.Chem.Soc.(C) 798 (1966)

34) N.R.Williams, Advan.Carbohyd.Chem. 25, 109 (1970)

35) B.Helferich, Advan.Carbohyd.Chem. 3, 79 (1948)

36)L.D.Hall, Advan.Carbohyd.Chem. 19, 51 (1964)

37) T.D.Inch, Ann.Rev.NMR Spectr.2, 35 (1969)

38) B.Coxon, Meth.Carbohyd.Chem. 6, 513 (1972)

39) B.Coxon, Advan.Carbohyd.Chem.27, 7 (1972)

40) G.Kotowycz und R.U.Lemieux, Chem.Rev.73, 669 (1973)

41) L.D.Hall, Advan.Carbohyd.Chem.29, 11 (1974)

42) R.U.Lemieux, R.K.Kullnig, H.J.Bernstein und W.G. Schneider Jr., J.Amer.Chem.Soc. 80, 6098 (1958)

43) M.Karplus, J.Chem.Phys. 30, 11 (1959)

44) M.Karplus, J.Amer.Chem.Soc.85, 2871 (1963)

45) K.Tari, T.Komeno, M.Sangaré, B.Septe, B.Delpech, A. Ahond und G.Lukacs, Tetrahedron Lett. 1974, 1157

46) N.R.Easton, Jr., F.A.L.Anet, P.A.Burns und C.S.Foote, J.Amer.Chem.Soc.96, 3945 (1974)

47) J.B.Stothers, "Carbon-13-NMR-Spectroscopy", Academic Press, New York, 1972, Seite 270

48) D.H.Ball und F.W.Parrish, Advant.Carbohyd.Chem.24, 139 (1969)

49) A.J.Dick und J.K.N.Jones, Canad.J.Chem.44, 79 (1966)

50) R.D.Howells und J.D.McCown, Chem.Rev.77, 69 (1977)

51) A.Senning, Chem.Rev.65, 385 (1965)

52) P.J.Stang und M.G.Mangum, J.Amer.Chem.Soc.97, 6478 (1975)

53) T.H.Haskell, P.W.K.Woo und D.R.Watson, J.Org.Chem.42, 1302 (1977)

54) K.Hovius und J.B.F.N.Engberts, Tetrahedron Lett. 1972, 2477

55) A.Maradufu und A.S.Perlin, Carbohyd.Res.32, 261 (1974)

56) L.A.Carpino, C.A.Giza und B.A.Carpino, J.Amer.Chem.Soc. 81, 955 (1959)

57) K.Hummel und M.Hanack, Liebigs Ann.Chem. 746, 211 (1971)

58) J.G.Traynham und S.D.Elakovich, Tetrahedron Lett. 1973, 155

59) L.Hough und A.C.Richardson in Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Herausgeber: S.Coffey, 2nd Edition Elsevier Publishing Co., New York 1967, Vol. 1 F, Chapter 23

60) H.B.Henbest und W.R.Jackson, J.Chem.Soc. 1962, 954

61) A.Brändström, B.Lamm und J.Palmertz, Acta Chem.Scand. B 28, 699 (1974)

62) J.A.Nelson, Advan.in Chromatogr. 15, 273 (1977)

63) J.A.Montgomery, T.P.Johnston, H.J.Thomas, J.R.Piper und C.Temple, Jr., Advan.Chromatogr.15, 169 (1977)

64) C.E.Dunlap, J.Chromatogr.Sci. 16, 235 (1978)

65) I.Halász, A.Kroneisen, H.O.Gerlach und W.Walking, Z. Anal.Chem.234, 97 (1968)

66) R.Kimmich, Diplomarbeit, Universität Tübingen, 1976

67) G.A.Howard und A.J.P.Martin, Biochem.J. 46, 532 (1950)

68) H.Colin und G.Guichon, J.Chromatogr.141, 289 (1977)

69) J.J.Kirkland und J.J.Di Stefano, J.Chromatogr.Sci 8, 309 (1970)

70) J.J.Kirkland, J.Chromatogr.Sci.9, 171 (1975)

71) D.A.Prins, J.Amer.Chem.Soc.70, 3955 (1948)

72) S.Peat und L.F.Wiggins, J.Chem.Soc., 1088 (1938)

73) H.Huber und T.Reichstein, Helv.Chim.Acta 31, 1645 (1948)

74) R.C.G.Moggridge und A.Neuberger, J.Chem.Soc. 745 (1938)

75) A.B.Foster, D.Horton und M.Stacey, Chem.Ind.175 (1956)

76) R.D.Guthrie, A.M.Prior und S.E.Greasey, J.Chem.Soc. C 1961 (1970)

77) Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1974, Seite 314

78) R.O.Hutchins, D.Kandasamy, C.A.Maryanoff, D.Masilamani und B.E.Maryanoff, J.Org.Chem.42, 82 (1977)

79) B.Stanovnik, M.Tisler, S.Polanc und J.Zitnik, Synthesis 491 (1977)

80) T.Adachi, Y.Yamada und I.Noue, Synthesis 45 (1977)

81) Anfärbereagenzien zur Papier- und Dünnschichtchromatographie (Firmenschrift der Merck AG.)

82) R.A.Fahmy, A.Niederwieser, G.Pataki und M.Brenner, Helv.Chim.Acta 44, 2022 (1961)

83) A.R.Patton und P.Chism, Liebigs Ann.Chem. 23, 1683 (1951)

84) J.G.Buchanan und J.C.P.Schwarz, J.Chem.Soc. 4770 (1962)

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

E.Bayer, W.Braun, E.Breitmaier, G.Häfelinger, R.Hamm, H.Hagenmaier, S.Kemmler-Sack, D.Krug, H.Krüger, G.Kortüm, W.Kraus, E.Lindner, I.-P.Lorenz, H.Mauser, E.Müller, D.Oelkrug, G.Opitz, H.Pauschmann, E.Rieker, W.Rundel, W.Rüdorff, F.Seelig, H.Stegmann, H.Suhr, E.Stumpp, W.Voelter, W.Zeil.

LEBENSLAUF

Reinhard Kimmich	7410 Reutlingen-17, Grüner Weg 46
Geburtstag und -Ort:	22.8.1951 in Renfrizhausen Krs.Rottweil
Eltern:	Karl Kimmich (verstorben) und Elsa Kimmich, geb.Guhl, 741o Reutlingen-17, Grüner Weg 46
Beruf des Vaters:	Beamter
Beruf der Mutter:	Hausfrau
Schulbesuch:	April 1958 - März 1962 Grundschule in Horb (Neckar) April 1962 - Juni 1970 Johannes-Kepler-Gymnasium in Reutlingen 27.6.1970 Reifeprüfung
	12.10.1970 Immatrikulation an der Universität Tübingen
Vordiplom:	30.4.1973
Diplomarbeit:	April - Dezember 1976 Assistentenvertretung im Organisch-chemischen Praktikum für Biochemiker
Diplomprüfung:	15.12.1976
Stipendium:	Verleihung eines Promotionsstipendiums durch das Evangelische Studienwerk e.V. Villigst
Dissertation:	seit Januar 1977